

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

MUDr. Kamila Poláková

Poruchy chůze u extrapyramidových onemocnění.

Gait impairment in movement disorders.

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: MUDr. Hana Brožová, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 05.03.2021

Kamila Poláková

Identifikační záznam:

POLÁKOVÁ, Kamila. Poruchy chůze u extrapyramidových onemocnění. [Gait impairment in movement disorders]. Praha, 2021. Počet stran 176, počet příloh 3. Dizertační práce (Ph.D.). Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice. Školitel: MUDr. Hana Brožová, Ph.D.

Poděkování:

Ráda bych poděkovala všem, kteří mně pomáhali a podporovali při vzniku této práce. V první řadě děkuji za vedení a trpělivost své školitelce, MUDr. Haně Brožové, Ph.D. Dále bych ráda poděkovala prof. Evženu Růžičkovi za mnohé konzultace a konstruktivní kritiku nejen během psaní vlastní práce, prof. Janu Rothovi a doc. Jiřímu Klempířovi za ochotu a předání mnoha klinických zkušeností, Mgr. Otovi Gálovi za motivaci a konstruktivitu, doc. Davidu Kemlinkovi, doc. Ondřejovi Bezdíčkovi a doc. Janu Ruzzovi za pomoc zejména se statistikou, ale i všem členům EXPY týmu i celé kliniky. Rovněž bych ráda poděkovala za podporu i své rodině, bez které by dokončení práce nebylo myslitelné.

Grantová podpora: AZV 17-32318A

Abstrakt:

Extrapyramidová onemocnění jsou charakteristická poruchami hybnosti na podkladě postižení bazálních ganglií či jejich spojů. Nejčastější je Parkinsonova nemoc (PN), s charakteristická hypokinezi s klidovým třesem a/nebo rigiditou, které jsou ovlivnitelné dopaminergní terapií či invazivními metodami včetně hluboké mozkové stimulace (DBS). Poruchy stoje a chůze jsou součástí parkinsonského syndromu, postupně progredují v průběhu onemocnění a v pozdních stádiích často omezují běžné denní aktivity, kvalitu života, mohou vést k pádům a přispívají k vyšší mortalitě pacientů. Terapie bývá obtížná. Poruchy chůze a parkinsonismus se vyskytují i u dalších onemocnění včetně intoxikací, které poškozují bazální ganglia.

Obecná část práce se zabývá fyziologií chůze, jejími poruchami a vyšetřením. Část věnovaná extrapyramidovým onemocněním se cíleně věnuje Parkinsonově nemoci a intoxikaci methanolem.

Speciální část je tvořena 3 studii, zaměřenými na hodnocení poruchy chůze a možností ovlivnění u pacientů s pokročilou PN, 4. studie dokumentuje poruchu chůze u přeživších po masové otravě methanolem, která v České republice proběhla mezi lety 2012 a 2014.

Výsledkem práce je potvrzení účinnosti DBS v prodloužení délky kroku a zvýšení rychlosti chůze u pacientů s PN. Kompenzační strategie pomocí vizuálních podnětů (tzv. cueing) byla účinnější v normalizaci prodloužené fáze dvojí opory chůzového cyklu pacientů s PN. Výhodné bylo zejména užití velkých příčných vizuálních podnětů, které lze začlenit do vzorů podlah ve veřejných prostranstvích či interiérech. Dále byla ověřena validita české verze screeningového dotazníku na freezing chůze, který je vzhledem k epizodickému a nepředvídatelnému charakteru často obtížně vyšetřitelný v běžné klinické praxi.

Otrava methanolem je typická rozvojem metabolické acidózy, poruch zraku a poškozením bazálních ganglií, které lze dokumentovat pomocí MRI. Prokázaná porucha chůze však odpovídá spíše frontálnímu typu, pravděpodobně na podkladě porušeného spojení bazálních ganglií s frontální kůrou.

Klíčová slova: chůze, extrapyramidová onemocnění, Parkinsonova nemoc, methanol, vizuální cueing

Summary:

Movement disorders are caused by impairment of the basal ganglia and extrapyramidal connections. The most common is Parkinson's disease (PD), characterised by hypokinesia together with resting tremor and / or rigidity, which may be influenced by dopaminergic therapy or invasive methods, including deep brain stimulation (DBS). Gait and balance disorders are part of the Parkinson's syndrome, progress during the disease course and limit daily activities, quality of life, may lead to falls and contribute to higher mortality of the patients in the late stages. Therapy is difficult. Gait disorders and parkinsonism may occur also in other diseases, including intoxications which may also lead to basal ganglia impairment.

The theoretical part include the physiology of gait, gait disorders and examination. The section devoted to movement disorders focuses on Parkinson's disease and methanol intoxication.

The practical part consists of 3 studies evaluating gait disorder in patients with advanced PD and possibilities of the treatment, the 4th study documents gait disorder in survivors after mass methanol poisoning with outbreak between 2012 and 2014 in the Czech Republic.

The result confirm the effect of DBS in step length prolongation and gait speed increment in patients with PD. Compensation strategies using visual stimuli (cueing) were more effective in normalization of the prolonged double support phase of the gait cycle of PD patients. Beneficial were large transverse visual stimuli, which can be incorporated into floor patterns in public spaces or interiors. Also the validity of the Czech version of the screening Freezing of gait questionnaire was verified, which may help to investigate freezing in the clinical practice despite its episodic and unpredictable nature.

Methanol poisoning is characterized by development of metabolic acidosis, visual disturbances, and basal ganglia damage, which can be documented by MRI. The gait disorder, however, corresponds to the frontal type, probably due to impaired connection between basal ganglia and frontal cortex.

Key words: gait, movement disorders, Parkinson's disease, methanol, visual cueing

Obsah

A. OBECNÁ ČÁST	9
1. Úvod	9
2. Cíle práce	10
3. Chůze a její poruchy	11
3.1. Fyziologické a biomechanické aspekty chůze	12
3.2. Struktury a mechanismy zapojené do lokomoce	14
3.2.1. Kortikální úroveň	14
3.2.2. Limbicko-hypothalamický systém	16
3.2.3. Bazální ganglia	16
3.2.4. Thalamus a cholinergní projekce	17
3.2.5. Mozeček (cerebellum)	18
3.2.6. Mozkový kmen	20
3.2.7. Spinální úroveň	21
3.2.8. Senzorické vstupy	22
3.3. Chůzový cyklus	25
3.3.1. Stojná fáze	26
3.3.2. Fáze švihů	27
3.4. Parametry stoje a chůze	28
3.4.1. Délka kroku (step length)	28
3.4.2. Délka dvojkroku (stride length)	28
3.4.3. Trvání kroku	28
3.4.4. Rychlost chůze	28
3.4.5. Kadence	29
3.4.6. Šíře báze	29
3.5. Vyšetření chůze	29
3.5.1. Screeningové a specializované dotazníky	29
3.5.2. Vyšetření stability	30
3.5.3. Vizualní analýza chůze	31
3.5.4. Standardizované klinické testy	32
3.5.5. Hodnocení časoprostorových parametrů	33
3.5.6. Kinematická analýza	33
3.5.7. Akcelerometrie	34
3.5.8. Elektromyografie	34
4. Extrapyramidová onemocnění	35
4.1. Parkinsonova nemoc	38
4.1.1. Epidemiologie	38
4.1.2. Klinické příznaky	38
4.1.3. Hypokineze	39
4.1.4. Rigidita	39
4.1.5. Klidový třes	39
4.1.6. Chůze a posturální poruchy	40
4.1.7. Vedlejší motorické příznaky	42
4.1.8. Pozdní hybné komplikace	42
4.1.9. Non-motorické poruchy	43
4.1.10. Diagnostika PN	46
4.1.11. Léčba	46
4.1.12. Farmakoterapie	46
4.1.13. Neurochirurgické metody	48
4.1.14. Infuzní systémy	50
4.1.15. Rehabilitace	51
4.2. Intoxikace methanolem	52
4.2.1. Epidemiologie	52
4.2.2. Klinické příznaky	53
4.2.3. Diagnostika	54
4.2.1. Léčba	55

B. VÝZKUMNÁ ČÁST	57
5. Studie 1: 3D vizuální cueing zkracuje fázi dvojí opory chůzového cyklu u pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou léčených DBS STN	57
5.1. Abstrakt	57
5.2. Summary	58
5.3. Úvod	59
5.4. Pacienti a metody	61
5.5. Výsledky	64
5.6. Diskuse	67
5.7. Závěr:	69
6. Studie 2: Podlahové vzory mohou být navrženy pro zlepšení funkce chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí	70
6.1. Abstrakt	70
6.2. Summary	71
6.3. Úvod	71
6.4. Pacienti a metody	73
6.5. Výsledky	79
6.6. Diskuse	84
6.1. Závěr	88
7. Studie 3: Validace české verze dotazníku na freezing chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených hlubokou stimulací mozku	89
7.1. Abstrakt	89
7.2. Summary	89
7.3. Úvod	90
7.4. Pacienti a metody	92
7.5. Výsledky	94
7.6. Diskuse	98
7.1. Závěr	100
8. Studie 4: Porucha chůze a stability po akutní otravě methanolem	101
8.1. Souhrn	101
8.2. Summary	101
8.3. Úvod	102
8.4. Pacienti a metody	104
8.5. Výsledky	108
8.6. Diskuse	112
8.1. Závěr	114
9. Souhrn	115
10. Conclusion	116
Seznam zkratk	117
Seznam použité literatury	118
Seznam tabulek	140
Seznam obrázků	141
Příloha I: Dotazník hodnotící zamrznutí (freezing) při chůzi FoG-Q	142
Příloha II – seznam publikací autorky	144
Příloha III – Publikace in extenso	146
3D visual cueing shortens the double support phase of the gait cycle in patients with advanced Parkinson's disease treated with DBS of the STN	146
Pavement patterns can be designed to improve gait in Parkinson's disease patients.	156
Validation of the Freezing of Gait Questionnaire in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation	164
Gait and balance impairment after acute methanol poisoning	170

A. OBECNÁ ČÁST

1. Úvod

Extrapyramidová onemocnění, anglicky „movement disorders“, jsou onemocnění s dominující poruchou hybnosti na podkladě poruchy funkce bazálních ganglií či extrapyramidových spojů. Pyramidový a extrapyramidový systém společně s primárním motorickým kortexem a mozečkem tvoří základní struktury řízení motoriky.

Parkinsonova nemoc (PN) je z extrapyramidových onemocnění nejčastější. Jedná se o chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění, detailně popsané poprvé Jamesem Parkinsonem (Parkinson J. 1817). Podkladem většiny příznaků je zánik dopaminergních neuronů substantia nigra s následným nedostatkem dopaminu v okruzích bazálních ganglií. Neurodegenerativním procesem jsou však postižena i další jádra mozkového kmene, oblasti kortexu a periferní ganglia. V klinickém nálezu dominuje hypokineze s klidovým třesem a/nebo rigiditou. Poruchy stoje a chůze u PN obvykle progredují s postupem onemocnění a v pozdních stádiích často omezují běžné denní aktivity i kvalitu života. Bývají špatně ovlivnitelné dopaminergní terapií (Blin O. et al. 1991, Bryant M.S. et al. 2011) i invazivními metodami včetně hluboké mozkové stimulace (DBS) (Rodriguez-Oroz M.C. et al. 2005, Castrioto A. et al. 2011). Nestabilita či freezing chůze (FOG) mohou vést k pádům, které zvyšují riziko mortality pacientů s PN (Bennett D.A. et al. 1996). Výzkum mechanismu a zejména terapeutických možností ovlivnění těchto poruch se tak dostává do popředí výzkumného zájmu. Potenciál má užití vnějších podnětů ke kompenzaci poruchy chůze, tzv. cueing, který pravděpodobně umožňuje obejít porušených vnitřních řídicích mechanismů při postižení bazálních ganglií (Redgrave P. et al. 2010, Beeler J.A. et al. 2013).

Poruchy chůze včetně parkinsonismu se vyskytují i u dalších extrapyramidových onemocnění. Mezi sekundární příčiny patří například intoxikace. Pozdní následky intoxikace methanolem zahrnují vedle poruch zraku rovněž parkinsonismus (Rietjens S. et al. 2014), poruchy chůze (Ley C.O. a Gali F.G. 1983), dystonii (LeWitt P.A. a Martin S.D. 1988) či pyramidové příznaky (Hageman G. et al. 1999). Typickým nálezem na zobrazovacích metodách jsou bilaterální putaminální léze (Pelletier J. et al. 1992), méně časté jsou ložiska v oblasti nucleus caudatus, mozkového kmene, mozečku či subkortikální bílé hmoty (Anderson C.A. et al. 1997).

2. Cíle práce

Cílem mé práce bylo:

- 1.) Zhodnotit poruchu chůze u pacientů s pokročilou PN, léčených kombinací dopaminergní medikace a hluboké mozkové stimulace subthalamického jádra (STN-DBS)
- 2.) Vyhodnocení vlivu kompenzace poruchy chůze u pacientů s pokročilou PN pomocí 3D vizuálního cueingu a porovnání jeho efektu s mechanismem účinku STN-DBS
- 3.) Posouzení různých typů snadno dostupného vizuálního cueingu pro zlepšení chůze u pacientů s PN a možnosti využití ve veřejných prostranstvích a interiérech.
- 4.) Validace české verze dotazníku hodnotícího freezing při chůzi (FoG-Q).
- 5.) Vyhodnocení jak FoG-Q dokumentuje přítomnost a závažnost poruchy chůze u pacientů léčených DBS v jejich úplném OFF stavu.
- 6.) Analýza poruchy chůze a rovnováhy v rámci dlouhodobých následků intoxikace methanolem

3. Chůze a její poruchy

Schopnost vzpřímené chůze je považována za jednu z nejdůležitějších evolučních změn definujících člověka (Seidel B. a Krebs D.E. 2002, Harcourt-Smith W.E. a Aiello L.C. 2004), protože umožnila uvolnění rukou k jiným činnostem. Ačkoli je základní lidskou motorickou dovedností, je zároveň jednou z nejsložitějších (Bradley W.G. 2004) a prakticky nelze její definici shrnout v jediné větě. Chůze podobně jako běh označuje metodu lokomoce, vyžadující zapojení obou dolních končetin střídavě k opoře či pohybu (Levine D. et al. 2012). Na rozdíl od běhu je při chůzi vždy aspoň jedna noha v kontaktu se zemí. Výjimkou jsou některé patologické stavy, kdy je například střídána při chůzi opora o berle a jednu z dolních končetin. Chůze je modifikována v průběhu života, zlepšuje se od útlého dětství a mění se i během stárnutí.

První zmínky týkající se způsobu lidské chůze jsou připisovány Aristotelovi (Baker R. 2007), systematické deskriptivní studie však pochází až z období renesance. V roce 1685 publikoval Giovanni Borelli svou práci *De Motu Animalium*, kde popisuje centrum gravitační síly a mechanismus udržování stability při chůzi. V 19. století popsali bratři Willhelmovi a Eduard Weber chůzový cyklus, definovaný na základě velmi jednoduchých měření. V 2. polovině 19. století se Jules Etienne Marey ve Francii a Eadweard Muybridge v Americe stali průkopníky kinematiky a je jim přisuzován i významný pokrok v měřicí technice. Rozbor kinematiky s pomocí fotodokumentace dále prohloubil Otto Fischer ve spolupráci s Willhelmem Brauneem a v roce 1895 publikovali poznatky ve stěžejním díle *Gang des Menschen*. Na počátku 20. století se zájem přesunul k vývoji tenzometrických plošin (force platforms) a kinetice. Pokroky v porozumění svalové aktivity během chůze na podkladě elektromyografických studií provedl tým vedený Vernem Inmanem a Howardem Eberhartem po druhé světové válce v laboratoři biomechaniky na Kalifornské Universitě v San Francisku, kde později vydali uznávanou publikaci *Human Walking* (1981). Kalifornská skupina rovněž prohloubila mechanickou analýzu chůze, zejména díky práci Breslera a Frankela (1950). V roce 1966 popsali Cavagna a Margaria v Itálii mechanismy, které minimalizují energetickou náročnost chůze. Pozornost se zaměřila rovněž na studium variability chůze a vlivu věku, které shrnula v článcích i detailním review Patricia Murray, působící ve Wiskonsinu. Byly provedeny první kalkulace sil působících mezi klouby, jejichž autorem byl Paul (1966). Podrobnější data z oblasti kinetiky a dynamiky

chůze včetně 3D modelů jsou ale dostupná až díky moderní počítačové technice, která umožnila vývoj složitých matematických výpočtů. Zvýšil se rovněž tlak na užití získávaných chůzových dat i pro individuální pacienty v klinické praxi. Průkopníky klinické analýzy chůze byl v Evropě Jurg Baumann a v Americe Jacquelin Perry a David Sutherland, který je i autorem detailních review z let 2001, 2002 a 2005 (Levine D. et al. 2012). Klinické využití analýzy chůze se rozšiřuje nejen díky dostupnosti kamerovým systémům, ale i vývoji přenosných analytických zařízení a akcelerometrů.

3.1. Fyziologické a biomechanické aspekty chůze

Při stožení a chůzi se zapojuje současně více struktur CNS, dochází k integraci senzorických informací poskytovaných vestibulárním, vizuálním, propioceptivním a exteroceptivním systémem a potřebná je i souhra muskuloskeletálního aparátu.

Neuroanatomický podklad chůze byl původně mapován na zvířecích modelech, u nichž stimulace vyvolala pohyb nebo posturální změny (Shik M.L. a Orlovsky G.N. 1976, Armstrong D.M. 1988). Byly popsány okruhy spojující kortex-bazální ganglia-mozkový kmen, které modulují centrální generátory chůzového vzorce v míše (Grillner S. et al. 2008). Centrální míšní generátory poskytují základní koordinované vzorce pro aktivaci svalů, účastnících se pohybu. Centra řízení posturálního tonu jsou pravděpodobně umístěná výše, nejspíše v retikulární formaci mozkového kmene, což dokumentují studie koček s míšní lézí (Macpherson J.M. a Fung J. 1999).

Původně se předpokládalo, že výše popsané mechanismy platí pouze pro čtyřnohou lokomoci a pro bipedální chůzi platí principy zcela odlišné, podléhající přímé kortikální kontrole. Díky pokroku v zobrazovacích metodách se však ukazuje, že rozdíly mezi řízením bipedální a kvadrupedální lokomoce nejsou tak výrazné (Jahn K. et al. 2008b, Nutt J.G. et al. 2011b). Vyšetření bezprostředně po chůzi umožnily u lidí SPECT (Fukuyama H. et al. 1997) či PET (Malouin F. et al. 2003). Blízká infračervená spektroskopie (NIRS; z anglického near infrared spectroscopy) dovolila snímání cerebrální aktivity během chůze na běžeckém pásu (Miyai I. et al. 2001) a funkční magnetickou rezonancí (fMRI) byla vyšetřována představovaná (imaginární) chůze subjektů (Jahn K. et al. 2004, Bakker M. et al. 2008, Jahn K. et al. 2008b). Výsledky studií potvrzují, že základní mechanismy posturální kontroly a lokomoce u lidí jsou založeny na podobných strukturách, výraznější je však vliv supraspinální kontroly, která je nutná k udržení stability při stožení i vlastní chůzi. Lokomoční síť u člověka tvoří

frontální kortex, mozeček, bazální ganglia a pontomezencefalické tegmentum. Dle PET studií a fMRI je dále během chůze aktivována oblast parahippokampální, okcipitální a laterální okcipitotemporální gyri (La Fougere C. et al. 2010). K iniciaci chůze dochází pravděpodobně ze suplementární a doplňkové motorické oblasti s projekcí do lokomočních center mozkového kmene prostřednictvím bazálních ganglií. Aktivace motorických a sensorických oblastí mozkové kůry během reálné chůze odpovídá vlastnímu provedení pohybu (La Fougere C. et al. 2010). Zadní parahippokampální gyri se uplatňují při vizuální prostorové navigaci (Jahn K. et al. 2009). Mezencefalická lokomoční oblast v oblasti mozkového kmene (Jahn K. et al. 2008b) se společně s míšními centry patrně účastní integrace motorických příkazů s multisenzorickou zpětnou vazbou (vizuální, vestibulární a somatosenzorické systémy), což umožňuje, aby volní a automatické pohyby byly spojeny s vhodnými posturálními změnami.

U lidí je zásadní zejména zajistit stabilitu, k čemuž je nutné dodržet pět základních požadavků: (1) udržet vertikální oporu proti gravitaci; 2) vyrovnat těžiště v rámci opěrné základny; (3) zajistit posturální stabilitu, která odpovídá danému úkolu; (4) udržet trajektorii nohou včetně bezpečné výšky kroku; (5) zeslabit přenos zrychlení na hlavu s ohledem na nutnost stabilizace vizuálního a vestibulárního aparátu (Winter D.A. 1989, Rothwell J. a Lennon S. 1994). Každého z těchto bodů musí být dosaženo i při neočekávaných výchylných jednotlivých segmentů těla či při plánování volních změn držení těla a rovnováhy. Základem je vedle koordinované součinnosti kontrakcí axiálního a proximálního svalstva zapojení posturálních reakcí. Tyto automatické reflexy udržují hlavu ve vzpřímené pozici proti trupu, kontrolující tonus antigravitačního svalstva, posturální reflexy anticipačně vyrovnávají pohyb končetin (ve smyslu feed forward) a reaktivní posturální reakce korigující výchylny těla při chůzi (feedback). Posturální reakce mohou být dle okolností ovlivněny vůlí, například při záchranné reakci ve snaze udržet vzpřímenou pozici (úrok či rozhození rukou) nebo při protektivních pohybech (natažení rukou k zabránění pádu). Posturální reflexy a reakce jsou generovány na základě integrace vizuálních, vestibulárních a propioceptivních stimulů v kontextu zamýšleného pohybu a probíhajících změn prostředí během pohybu.

Stabilní vzpřímený stoj podmiňuje vlastní chůzi. Iniciace chůze je zahájena sérií přesunů těžiště, jímž pomyslně probíhá vektor výsledných reakčních sil působících na podložku. Jedná se o anticipační posturální reakci, kdy se těžiště přesouvá nejprve vzad,

poté laterálně k vykračující noze a konečně směrem ke stojné noze, což umožní druhé noze vykročit. Tím je zahájen chůzový cyklus, během kterého je stereotypně střídána stojná fáze a fáze švihů. Jednotlivé zapojené struktury jsou podrobně rozebrány dále.

3.2. Struktury a mechanismy zapojené do lokomoce

3.2.1. Kortikální úroveň

Premotorická a doplňková motorická area

Doplňková motorická oblast kůry je pravděpodobně místem volní iniciace pohybu. Je přímo spojena obousměrnými drahami s ipsilaterální primární motorickou, premotorickou a somatosenzorickou kůrou a nepřímě přijímá subkortikální vstupy, především z bazálních ganglií přes thalamus (Afifi A.K. a Bergman R.A. 1998). Kortikální lokomoční příkazy z doplňkové motorické kůry jsou následně přenášeny do lokomočních center mozku kmene přes okruhy bazálních ganglií (Jahn K. et al. 2008a), mají rovněž bohatá spojení do pontomedulární retikulární formace (Keizer K. a Kuypers H. 1989). Doplňková motorická oblast se aktivuje i při chůzi představované, a předpokládá se tak její účast i na modulaci lokomoce. Je důležitá pro časovou/sekvenční organizaci sledu pohybů a provádění jednoduchých motorických úkolů, pokud je z jakéhokoli důvodu vyřazena primární motorická kůra. Umožňuje anticipační úpravy postury, které jsou zásadní pro zahájení vlastní vědomé chůze (Wiesendanger M. et al. 1987, Massion J. 1992, Jacobs J.V. et al. 2009).

Postižení premotorické a doplňkové motorické arey vede k posturální nestabilitě, poruše iniciace chůze a rozvoji startovních hezitací v rámci FoG (Pahapill P.A. a Lozano A.M. 2000, Jacobs J.V. et al. 2009). Jacobs a kol. prokázali, že inhibice doplňkové motorické oblasti opakovanou transkraniální magnetickou stimulací u pacientů s PN mění časování anticipačních posturálních změn, přičemž účinek byl výraznější u těžšího průběhu onemocnění (Jacobs J.V. et al. 2009).

Primární motorická kůra

Primární motorická kůra umožňuje vlastní pohyb přímou aktivací α -motoneuronů v míše cestou kortikospinálního traktu (Penfield W. a Welch K. 1951, Jahn K. et al. 2008a), který je hlavní dráhou volní motoriky. Asi polovina vláken kortikospinální dráhy pochází právě z primární motorické kůry, běží zde však i vlákna kontrolních okruhů senzitivních drah z gyrus postcentralis a přilehlých parietálních oblastí. Neurony primární motorické kůry pálí přibližně 60 milisekund před vlastním pohybem (Hepp-

Reymond M.-C. et al. 1974). La Fougere a kol. (La Fougere C. et al. 2010) pomocí [18F]-FDG-PET a fMRI prokázali, že primární motorická a primární somatosenzorická kůra jsou aktivovány při reálné chůzi, zatímco doplňková motorická oblast a bazální ganglia se spíše zapojují během chůze představované. Pravděpodobně je tedy primární motorická kůra s přímou kortikospinální dráhou využívána během nekomplikované konstantní chůze, zatímco nepřímá cesta přes premotorickou oblast a okruhy bazálních ganglií umožňuje představované úpravy lokomoce (La Fougere C. et al. 2010). Vliv kortikospinální dráhy se však v průběhu chůzového cyklu mění, je menší během stojné fáze a naopak výrazněji ovlivňuje flexory během švihové fáze (Dawes H. et al. 2008). Podílí na kontrole časových parametrů chůze (Capaday C. 2002, Dawes H. et al. 2008).

Porucha primární motorické kůry či kortikospinální dráhy vede ke zpomalením rychlosti (Dawes H. et al. 2008, Peters D.M. et al. 2018) a zejména výpadkům motorických funkcí, výrazněji však jemné motoriky horních končetin, která je primárně pod kortikální kontrolou. V kontrole motoriky dolních končetin hrají roli rovněž spinální interneurony, které se podílejí na generování centrálního vzorce chůze, a kontroly se účastní i další dráhy, jako například kortiko-retikulo-spinální, rubrospinální či vestibulo-spinální (Barthélemy D. et al. 2015).

Dorzolaterální prefrontální kůra

Prefrontální kůra a související okruhy jsou zapojeny vedle exekutivních pochodů a pracovní paměti (Cohen J.D. et al. 1997, Rypma B. a D'Esposito M. 1999, Koechlin E. et al. 2003) i do plánování, organizace, exekuce chůze a přizpůsobení chůze prostředí (Yogev-Seligmann G. et al. 2008). Účastní se úloh dvojího úkolu (dual task) (Stuart S. et al. 2019), kdy je během chůze prováděna další souběžná činnost. Aktivace prefrontálních oblastí během představované chůze (Hanakawa T. 2016, Hardwick R.M. et al. 2018) závisí na míře obtížnosti okolností chůze, což dokumentují i studie s NIRS (Maidan I. et al. 2016). U pacientů s PN je vyšší aktivita v dorzolaterální prefrontální kůře zřejmá již při prosté chůzi a svědčí pro vyšší potřebu využití kognitivních zdrojů i v tomto relativně „jednoduchém“ úkolu. Korekce pro skóre exekutivních funkcí prakticky stírá rozdíl aktivity v porovnání se zdravými dobrovolníky (Maidan I. et al. 2016). Předpokládá se proto, že se pacienti s PN během chůze snaží kompenzovat porušenou automaticnost chůze zvýšením kognitivní kontroly, často přítomný exekutivní deficit však tuto kompenzaci limituje (Vandenbossche J. et al. 2013).

3.2.2. Limbicko-hypothalamický systém

Zapojení limbických struktur hraje klíčovou roli v emoční mimovolní motorice. Jedná se o fylogeneticky o nejstarší systém motoriky, který měl zajišťovat chování obranné, explorativní a zaměřené na získání potravy (Sinnamon H.M. 1993). Jeho základem jsou excitační glutamatergní projekce z hippocampu a amygdaly do nucleus accumbens, které je součástí ventrálního striata. Nucleus accumbens působí jako spojovací článek mezi limbickými a motorickými strukturami a „převádí“ limbické signály do behaviorálních odpovědí (Mogenson G.J. 1987). Excitační limbické projekce přes nucleus accumbens a kmenové lokomoční oblasti umožňují iniciaci lokomoce (Yang C.R. a Mogenson G.J. 1984). U PN se pravděpodobně při nepoškozeném recipročním spojení limbických struktur s lokomočními centry mozkového kmene uplatňuje schopnost emoční aktivace lokomoce při fenoménu tzv. paradoxní kineze, kdy dochází k náhlé, až překvapivě dobré hybnosti (např. chytit míč nebo provést jiné rychlé pohyby) včetně iniciace chůze v souvislosti se silným emočním podnětem. Popsaný fenomén svědčí pro neporušené motorické programy, pacienti s PN je však nejsou schopni spustit bez vnějšího podnětu. Trvání tohoto zlepšení má bohužel pouze přechodný charakter (Jankovic J. 2003).

3.2.3. Bazální ganglia

Bazální ganglia zahrnují nucleus caudatus, putamen, globus pallidus (či pallidum), nucleus subthalamicus a substantia nigra. Putamen a pallidum jsou dohromady označovány jako nucleus lentiformis a s nukleem caudatem tvoří striatum. Bazální ganglia jsou společně s okruhy mozečku a motorickými oblastmi kůry zapojena do automatického provádění předem vytvořených motorických programů (Hikosaka O. et al. 1999). Spojení motorických oblastí kůry s putaminy a střední částí mozečku se podílí na samostatných, vůlí řízených pohybech. Zatímco okruh propojující prefrontální kůru, nucleus caudatus a laterální části mozečkových hemisfér se uplatňuje při plánování a řízení komplexních pohybů končetin, kontrolovaných vizuálně. Vliv bazálních ganglií na mozkový kmen ovlivňuje regulaci svalového tonu a rytmických lokomočních pohybů dolních končetin (Pahapill P.A. a Lozano A.M. 2000, Takakusaki K. et al. 2004). Jedná se o GABAergní eferentní projekce z retikulární části substantia nigra a vnitřní části pallida do kmenových lokomočních center.

Porucha těchto spojů při nigrostriální degeneraci podmiňuje značnou část obtíží při chůzi a udržování rovnováhy u PN. Dopaminergní deficit vede k dysbalanci v okruzích bazálních ganglií a nadměrné GABAergní inhibici thalamokortikálních drah s následným zpomalením a redukcí pohybů. Podrobně viz kapitola PN.

3.2.4. Thalamus a cholinergní projekce

Thalamus je souborem jader v zadní části diencephalonu, která lze dle funkce dělit na 4 skupiny. Nespecifická jádra jsou součástí ascendentního aktivačního systému. Asociační jádra převádí signál do asociačních oblastí mozkové kůry. Specifická sensorická jádra zajišťují přenos informací (senzitivní, zrakové, sluchové) z periferních receptorů do příslušných korových oblastí. Specifická nesenzorická jádra jsou součástí limbického systému, regulují emoční a paměťové funkce, ventrální jádra jsou součástí systému řídicího motoriku. Tato motorická jádra thalamu (incl. ventralis lateralis a anterior) zajišťují převod informací z pallida do motorické a premotorické kůry a účastní se řízení mimovolní motorické aktivity (Petrovický P. 2008).

Změnění objemu thalamu s cholinergní dysfunkcí je jedním z faktorů vedoucích k poruchám chůze včetně FoG u nedementních pacientů s PN (Sunwoo M.K. et al. 2013). Thalamický cholinergní deficit byl u pacientů s PN spojený i se zhoršením posturálních reflexů a pády (Karachi C. et al. 2010, Müller M.L. et al. 2013). Hlavní cholinergní vstupy do thalamu poskytuje pedunkulopontinní jádro (PPN) a laterodorzální tegmentum, méně četné pocházejí z bazálních ganglií (Heckers S. et al. 1992, Yarnall A. et al. 2011), zatímco nucleus basalis Meynerti je zdrojem cholinergních projekcí do kortikálních oblastí. Cholinergní projekce z PPN do thalamu pravděpodobně hrají významnou roli při udržování rovnováhy (Bohnen N. et al. 2009, Karachi C. et al. 2010, Müller M.L. et al. 2013, Bohnen N.I. et al. 2019) a udržování rytmu chůze, který je jinak pod motorickou kontrolou (Karachi C. et al. 2010, Rochester L. et al. 2012b). Tuto teorii podporují i PET studie, které dokumentují nižší hustotu thalamických cholinergních nervových zakončení u PN pacientů s anamnézou pádů ve srovnání s pacienty bez pádů (Bohnen N. et al. 2009), podobné výsledky mají i postmortem studie (Karachi C. et al. 2010). Deficit cholinergního systému u PN je však zřejmě rozsáhlejší a i další jeho části mohou ovlivňovat chůzi (Heckers S. et al. 1992). Popsaný vliv kortikálního cholinergního deficitu na rychlost chůze je patrně zprostředkovan kognitivní kontrolou (Karachi C. et al. 2010, Rochester L. et al. 2012b).

3.2.5. Mozeček (cerebellum)

Vyšší nároky na stabilitu při bipedální lidské chůzi vyžadují výraznější kontrolu z mozečku. Multimodální vstupy obsahující informace z vizuálních, sluchových, vestibulárních a somatosenzorických struktur v reálném čase jsou přiváděny do mediální části mozečku a projikují přímo nebo přes nucleus fastigii do vestibulárních a okohybných jader, nucleus ruber a kmenové retikulární formace. Díky těmto spojmům ovlivňuje vestibulární a spinální část mozečku udržování vzpřímené polohy těla a rovnováhy, koordinuje posturální reakce během chůze, moduluje reflexní udržování svalového tonu a umožňuje zachování směru pohledu při chůzi (Petrovický P. 2008, Takakusaki K. et al. 2008). Přes pontinní jádra a dolní olivu jsou do oblasti mozečkových hemisfér přiváděny informace o plánovaném pohybu, jehož přesné provedení podléhá zpětným informacím z mozečku o skutečné poloze pohybového aparátu. Dráha kortiko-retikulo-cerebelární přidává i informace o připravovaných pohybech, modifikovaných vlivy limbického systému díky projekcím z nuclei mamillares, habenuly a interpedunkulárního jádra (Petrovický P. 2008).

Eferentní projekce z mozečku vycházejí zejména z nucleus dentatus a směřují do motorických jader thalamu s vlivem na přímou korovou motoriku, dále přes retikulární formaci s převodem na kmenovou motoriku a do dolní olivy, která je součástí zpětnovazebného Papézova kontrolního okruhu mozečku. Na dolním olivárním jádře konverují informace nejen z mozkové kůry stran povelů k provedení pohybu, ale i signály z vestibulárních jader, míchy, terminálních jader trigeminu, retikulární formace, nucleus ruber, tekta a mnoha dalších struktur. Cerebello-rubro-olivo-cerebelární spojení tak umožňuje srovnání impulzů ze zmíněných struktur s eferentní činností mozečku zprostředkovanou přes nucleus ruber a má tak kontrolní funkci (Petrovický P. 2008). Mozečkové projekce jsou vedeny do motorické oblasti kůry, ale i rozsáhlých oblastí premotorické, prefrontální a posteriorní parietální kůry (Balsters J.H. et al. 2010, Bostan A.C. et al. 2013), které pravděpodobně zodpovídají za ovlivnění nemotorických procesů, jako jsou exekuce, pracovní paměť, jazyk, časování či hudba (Bostan A.C. et al. 2013). Existuje propojení mozečku i s bazálními ganglii, konkrétně mezi nucleem dentatem a striatem či globus pallidus externus, čímž mozeček ovlivňuje i procesy v okruzích bazálních ganglií (Ichinohe N. et al. 2000, Hoshi E. et al. 2005).

Poruchy chůze při postižení mozečku jsou typické sníženou kadencí a zhoršením stability nezávisle na zrakové kontrole, čemuž odpovídají proměnné související s rovnováhou. Téměř normální je rozsah pohybu v kloubech dolních končetin, vyšší je variabilita (Stolze H. et al. 2002). Tandemová chůze zvýrazňuje patrnou ataxii chůze a její vyšetření je jedním z nejcitlivějších klinických testů.

Mozeček zřejmě hraje roli i v patofyziologii FoG. U experimentálních zvířat byla ve středové linii mozečku definována cerebelární lokomoční oblast (CLR), jejíž stimulace vyvolala pohyb (Armstrong D. a Edgley S. 1988, Mori S. et al. 1999). Existenci CLR v dorzomediální oblasti mozečku u lidí dokumentují zobrazovací studie s představovanou chůzí (Jahn K. et al. 2008b) či užívající speciální nožní pedály, které umožnili aktivní krokování i v MRI přístroji (Jaeger L. et al. 2014). CLR reguluje rychlost pohybu (Jahn K. et al. 2008b). Fasano a kol. ve skupině pacientů s akutním nástupem FoG po heterogenních fokálních mozkových lézích prokázali, že se většina těchto lézí nacházela právě v oblasti dorzomediálního mozečku odpovídající CLR nebo funkční síti s ní propojené. Obvykle jsou však mozečkové léze rozsáhlejší a dominují příznaky popsané výše. Pro rozvoj FoG je patrně zásadní, aby ostatní oblasti mozečku vyjma CLR zůstaly nedotčené a nedošlo k překrytí FoG (Fasano A. et al. 2017).

U pacientů s PN byly rovněž popsány funkční a morfologické změny mozečku, které souvisely s akinezi / rigiditou, třesem, poruchami chůze, dyskinezi a některými nemotorickými příznaky. Pomocí SPECT bezprostředně po testu chůze byla u PN pacientů zjištěna snížená aktivita v levé mozečkové hemisféře a naopak zvýšená aktivita vermis mozečku oproti zdravým kontrolám, což mohlo souviset s obtížemi při laterálním posunu těžiště s výslednými krátkými a šouravými kroky (Hanakawa T. et al. 1999). Pacienti s PN a FoG měli snížené či chybějící spojení PPN s mozečkem a zároveň zvýrazněné kortikopontinní vlákna v přední části Varolova mostu. Gilmanet a kol. prokázali v PET studii (11C-methylpiperidinylpropionát) korelaci mezi závažností poruchy chůze a rovnováhy u pacientů s PN a sníženou cholinergní aktivitou výhradně ve středním mozku a mozečku, což naznačuje roli kortiko-ponto-cerebelo-thalamo-kortikální dráhy v patofyziologii poruch chůze u PN (Gilman S. et al. 2010).

3.2.6. Mozkový kmen

V oblasti mezopontinního tegmenta se nacházejí dvě zásadní oblasti, které se podílejí na kontrole lokomoce a svalového tonu. Jedná se o mezencefalickou lokomoční oblast (MLR) a pedunkulopontinní jádro (PPN). MLR tvoří nucleus cuneiformis, ale je k němu funkčně řazena i dorzální část PPN. Pod pojmem PPN pak lze chápat převážně jeho ventrolaterální část s ohledem na odpověď ke stimulaci (Takakusaki K. et al. 2008). Definice obou struktur se však v literatuře do určitého stupně liší podle použitých kritérií, která mohou být vedle odpovědi na stimulaci založená striktně na anatomickém základě či na převaze mediátorového a receptorového vybavení buněčných subpopulací. Některými autory je termínem MLR označováno PPN i nucleus cuneiformis (Lee M.S. et al. 2000, Jahn K. et al. 2008a), v jiných pracích názvy PPN či MLR odkazují na celou sledovanou oblast v mesopontinním tegmentu.

V mezopontinní tegmentu dochází k integraci lokomočních informací a selekci motorického chování. MLR přijímá volní signály z kortexu, zejména z premotorické a doplňkové motorické oblasti (Matsumura M. et al. 2000). Dále sem směřují signály z limbicko-hypothalamického systému, mozečku a bazálních ganglií (Takakusaki K. et al. 2008). Z MLR (nucleus cuneiformis a dorzální části PPN) sestupuje retikulospinální trakt (ventrolaterálně) a pontomedulární lokomoční dráha (dorzolaterálně), které aktivují míšní centrum lokomoce („Central Pattern Spinal Generátor“).

Funkčně jsou MLR a jeho spoje odpovědné za iniciaci chůze (Armstrong D. 1986), která může být spuštěna volním nebo emočním impulsem, případně elektrickou stimulací, jak bylo dokumentováno na zvířecích modelech. Stimulace MLR elektrickými impulzy u decerebrovaných koček (léze ve výši colliculi superiores a inferiores) vedla ke zvýšení svalového tonu a následně iniciaci lokomoce aktivací motoneuronů extenzorů zadních končetin (Takakusaki K. et al. 2008). Léze dorzální části mesopontinního tegmenta u lidí vede ke ztrátě schopnosti stoje a chůze, jak dokumentuje kazuistika pacienta s hemoragií (Masdeu J.C. et al. 1994). Za narušení iniciace pohybu, FoG a posturální nestabilitu u pacientů s PN je pravděpodobně rovněž zodpovědná porucha spojení MLR s bazálními ganglii a kortexem. Hluboká mozková stimulace PPN (přesněji MLR/PPN) současně se stimulací subthalamického jádra (STN) zlepšila u některých pacientů s PN poruchy chůze (Stefani A. et al. 2007).

Ventrolaterální část PPN se podílí na inhibici svalového tonu, jehož regulace hraje v mechanismu lokomoce také významnou roli. Inhibice motoneuronů v předních rozích míchy může být vedle cholinergních projekcí z PPN způsobena i vlivem cholinergních neuronů v pontomedulární retikulární formaci cestou retikulospinálních drah (Takakusaki K. et al. 2004). Vedle regulace excitability motoneuronů působí inhibiční systém i na spinální interneurony (Takakusaki K. et al. 2003). Inhibiční systém svalového tonu se recipročně ovlivňuje se systémem excitačním, tvořeným descendními monoaminergními dráhami (coeruleo-spinální, rapheální) a retikulo-spinálním traktem. Svalový tonus je výsledkem vzájemné rovnováhy excitačního i inhibičního systému. Elektrická stimulace ventrolaterálního PPN v experimentech s decerebrovanými kočkami navodila převahu inhibičních projekcí s hyperpolarizací membrány míšních motoneuronů a vedla k výsledké atonii svalů. Naopak snížená excitace PPN u PN se podílí na snížené inhibici svalového tonu a rozvoji hypertonu charakteru rigidity. Porucha funkce PPN u PN je částečně způsobena narušeným vlivem bazálních ganglií (přímým i nepřímým a až 50% úbytkem velkých cholinergních neuronů ventrolaterální části PPN (Hirsch E.C. et al. 1987, Gai W. et al. 1991).

3.2.7. Spinální úroveň

Míšní centrum lokomoce (CPG) tvoří neurony a interneuronální okruhy, které jsou schopny produkovat rytmické pohybové vzorce a stimulovat propriospinální dráhy propojující trup a končetiny k usnadnění synergicky koordinovaných pohybů. CPG u většiny obratlovců umožňuje samo o sobě udržení a koordinaci rytmických chůzových pohybů. Při experimentálně indukované lokomoci u koček po míšní transekcii nebylo zcela nezbytné zapojení mozkové kůry a pyramidové dráhy, ačkoli hraje roli v přesnosti kroku (Grillner S. a Zangger P. 1979). U člověka je však při chůzi vyžadován větší podíl supraspinální kontroly a zapojení kmenových center. CPG je schopno produkovat spontánní pohyby, ty však nejsou plnohodnotným korelátem efektivního kroku a rovněž není zajištěna rovnováha nutná k bipedální chůzi. Schopnost lokomoce na chodícím pásu byla dokumentována u skupiny pacientů s paraplegií po kompletní míšní lézi, vyžadovala však podporu až 75 % váhy těla (Dietz V. 2003). V dalších pracích byla pomocí elektrické stimulace míchy v bederní oblasti u pacientů s úplným přerušením vyvolána EMG aktivita ve svalech dolních končetin a v závislosti na umístění elektrod,

intenzity a frekvence stimulu vyvolán i viditelný pohyb nohou, připomínající chůzi (Shapkova E. a Schomburg E. 2001, Shapkova E.Y. 2004)

3.2.8. Senzorické vstupy

Visus

Zrak poskytuje zásadní sensorické informace pro lokomoci. Vizuální exteroceptivní informace o zevním prostředí umožňují tzv. feed-forward kontrolu chůze. Vizuální informace o držení těla a poloze dolních končetin v průběhu fáze švihu jsou využívány ke kontrole trajektorie nohou. Zrakem je monitorován a kontrolován průběh posunu během chůze. Aktualizované zevní vizuální podněty jsou získávány díky posunu vpřed, pohybům hlavy vzhledem k tělu a pohybům očí (Patla A.E. 1998).

U pacientů s PN byly dokumentovány poruchy visu v pracích s vizuálními evokovanými potenciály (Bodis-Wollner I. a Yahr M.D. 1978) či hodnotících časoprostorovou kontrastní citlivost (Bulens C. et al. 1986). Vztah mezi poruchami chůze a zrakovým vnímáním u PN se předpokládá u festinací a FoG, které jsou silně ovlivněny vizuální stimulací (Mestre D. et al. 1992). Již v roce 1963 popsal Martin účinnost zevních zrakových podnětů k usnadnění chůze u parkinsonismu (Martin J.P. 1963), efekt vizuálního cueingu následně potvrdily i pozdější práce (Deane K. et al. 2001, Rubinstein T.C. et al. 2002, Lim I. et al. 2005). Předpokládaným vysvětlením efektu vizuálního cueingu je právě kompenzace sensorického deficitu (Almeida Q. et al. 2005, Vítório R. et al. 2014), mezi další patří zapojení cílené pozornosti s obejitím postižených částí bazálních ganglií či mechanismů asistujících při filtraci informací (Hallett M. 2008). Parkinsonskou chůzi mohou zlepšit i další zevní sensorické podněty, např. rytmické sluchové či proprioceptivní podněty (Nieuwboer A. et al. 2007).

Vestibulární aparát

Vestibulární zpětná kontrola je u lidí důležitá k udržení dynamické stability a přizpůsobení chůzového vzorce vnějším okolnostem, zatímco přesné vnímání orientace těla za statických podmínek závisí spíše na somatosenzorických informacích (Teasdale N. et al. 1999). Udržování dynamické rovnováhy během lokomoce je založena na komplexních interakcích mezi spinální a supraspinální lokomoční sítí a signály sensorické zpětné vazby z vestibulárního, vizuálního a proprioceptivního systému. Vlastní vestibulární dráha je tříneuronová s cílovými neurony v kůře dolní části parietálního laloku. Vlásokové smyslové buňky blanitého labyrintu tvoří receptory a na

jejich povrchu končí dendrity bipolárních buněk ganglion vestibulare, zatímco axony vedou do vestibulárních jader s následnou projekcí do kůry s přepojením v thalamu (Petrovický P. 2008). Odbočky z vestibulárních jader umožňují integraci statokinetických vjemů do pohybového vzorce díky modulaci vestibulospinálních reflexů, na supraspinální úrovni pak zejména díky spojům s mozečkem. V mozečku jsou vestibulární projekce zpracovány v mediálních a kaudálních oblastech (vermis, nodulus, flocculus a paraflocculus), souhrnně označovaných jako „vestibulocerebelum“, které má zásadní význam v kontrole posturálních funkcí, jako je náklon hlavy a trupu (Dieterich M. a Brandt T. 1993) či regulace pohybů očí (Martí S. et al. 2002).

Při poruchách vestibulárních funkcí dominuje nestabilita s rozšířenou bazí při chůzi, její normální šíře v chronických stavech je často kompenzována pomalejší rychlostí (Seidel B. a Krebs D.E. 2002). Bývá prodloužená doba stojné fáze chůzového cyklu, vyšší variabilita chůzových parametrů a sklon k častějším pádům.

Somatosenzorický systém

Somatosenzitivní informace jsou do motorických příkazů integrovány prakticky na všech úrovních CNS. Propriocepce je nezbytná ke správné koordinaci pohybu, k registraci změny polohy těla, udržování svalového tonu a průběhu některých reflexů. Somatosenzitivní vstupy informují o nečekaných odchylkách od prováděného pohybu po náhlých vnějších stimulech a pomáhají při plánování všech běžných cílených pohybů. Senzorická zpětná vazba hraje klíčovou roli při kontrole motorické činnosti včetně chůze (Nielsen J.B. a Sinkjær T. 2002), což dokumentují práce s pacienty trpícími vážnou ztrátou sensorické aferentace, kteří v akutním stádiu nebyli schopni chůze ani cílených pohybů, či případně pouze za striktní vizuální kontroly a zvýšené pozornosti i při zdánlivě snadnému úkolu (Lajoie Y. et al. 1996).

Funkčně je možné rozlišovat statickou a kinetickou složku propioceptivních informací. Statická složka informuje o poloze a působení gravitace, zatímco kinetická složka registruje stav napětí ve svalech a poskytuje informaci o pohybu. Jako receptory slouží svalová vřeténka a Golgiho šlachová tělíska. Statická složka je vedena dráhou zadních provazců (lemniskální systém) přes nucleus gracilis a cuneatus do mozečku a thalamu s následným převodem do kůry. Kinetická složka z horních končetin prochází obdobně zadními provazci s přepojením v nucleus cuneatus lateralis. Vřeténkové signály z dolních končetin jsou přepojeny v míše (Stirling Clarkovo jádro) a dále

vedeny jako spino-cerebelární dráhy v laterálních míšních provazcích do mozečku, pouze část vláken je přepojena v nucleus Z (samostatná část jader zadních provazců) a přidává se k lemniskálnímu systému (Petrovický P. 2008).

Informace ze svalových vřetének jsou podkladem monosynaptických napínacích reflexů, které umožňují nejrychlejší reakci po natažení svalu (Nichols T. a Houk J. 1976). Při protažení vřeténka v rámci natažení celého svalu vlivem gravitace, tahem antagonistických svalů nebo vnějším drážděním se zvýší frekvence vysílaných signálů. Dostředivá vlákna vstupují zadními kořeny do míchy a aktivují α - motoneurony v předních rozích míšních s následnou kontrakcí extrafuzálních vláken svalu, čímž se uvolňuje napětí i registrujícího svalového vřeténka a klesá frekvence vysílaných signálů. Díky pravidelné signalizaci je udržován svalový tonus či určitá poloha v kloubech. Napětí svalového vřeténka, a tedy jeho dráždivost, udržuje tzv. γ -klička, založená na motorické inervaci γ -motoneurony, které jsou řízeny z vyšších etáží CNS. Svalová vřeténka vnímají jak statické, tak dynamické změny uvnitř svalů (Petrovický P. 2008). Napínací reflexy přispívají k aktivaci specifických svalů (například triceps surae) během chůze a jsou silně modulovány fází chůzového cyklu („fázově závislá modulace“ reflexů (Dietz V. 1992, Duysens J. et al. 2000, Nielsen J.B. a Sinkjær T. 2002).

Šlachová tělíska brání přepětí šlachy. K aktivaci tělíska dochází napnutím šlachy při kontrakci svalu, kdy zvýšená signalizace vede k útlumu α -motoneuronů, inervujících daný sval. Díky vymezeným inhibičním interneuronům je delší časový interval, nutný k převodu signálu od šlachového tělíska k motoneuronům v míše (Petrovický P. 2008). Šlachová tělíska jsou citlivá zejména na tenzi z aktivní svalové kontrakce a jejich role spočívá v poskytnutí posílené zpětné vazby zejména extenzorům během stejné fáze chůze (Duysens J. et al. 2000). V klidu jsou obvykle aktivní supresivní Ib dráhy pro extenzory, zatímco při chůzi je pravděpodobně na základě zpětné vazby facilitována extenzorová část centrálního generátoru lokomoce a potlačena flexorová část, což zabraňuje přepnutí do fáze švihů, pokud je končetina zatížena. V pozdní stejné fázi, kdy je končetina odlehčena, je flexorová část míšního centra lokomoce aktivována a automaticky začíná švih (Prochazka A. et al. 1997).

Deficit somatosenzorické aferentace ztěžuje udržování rovnováhy (Vaugoyeau M. et al. 2007, Boonstra T.A. et al. 2008) a vnímání pohybu u pacientů s PN (Keijsers N. et al. 2005), předpokládá se vliv i na typické flekční držení těla. Přímé posouzení

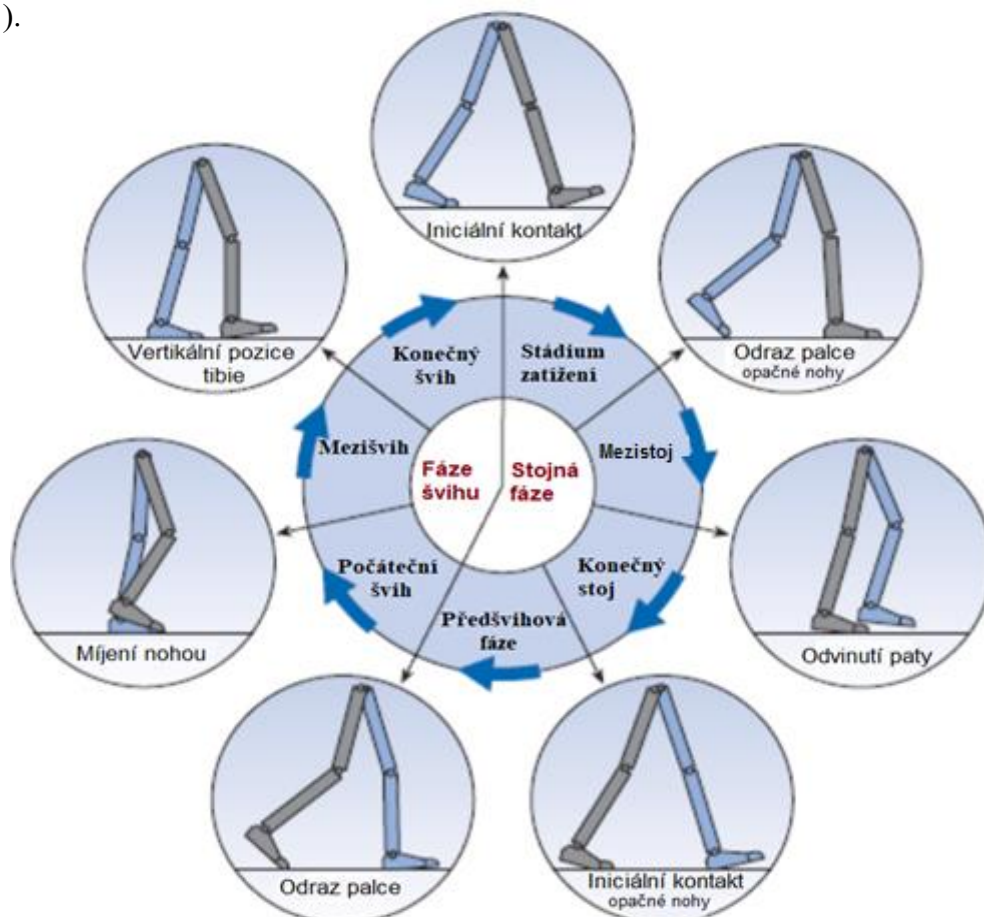
proprioceptivního vlivu na stabilitu u pacientů s PN si vzal za cíl Valkovič a kol. (Valkovič P. et al. 2006b). Aplikovali vibrace na dorzální krční svaly, což dle předpokladů vede k aktivaci svalových vřetének a může vyvolat posturální reakci či posturální kinestetické iluze u stojících subjektů (Lackner J. a Levine M. 1979). U pacientů s pokročilou PN bylo dokumentováno zhoršené škálování posturálních reakcí vyvolané krčním proprioceptivním stimulem, což může přispívat k posturální nestabilitě (Valkovič P. et al. 2006b). Při náhlé změně proprioceptivních signálů z dolních končetin byly u pacientů s PN a klinicky zjevnou posturální nestabilitou patrné obtíže se škálováním posturálních reakcí (Valkovič P. et al. 2006a). Vibrační stimulace posteriorních partií dolních končetin nebo zádového svalstva vytvořilo iluzorní pocit posunu těla vpřed ve směru pohybu (Courtine G. et al. 2007) a mělo pozitivní efekt i na chůzi u pacientů s PN (De Nunzio A.M. et al. 2010, Han J. et al. 2014).

Proprioceptivní deficit či chybné zpracování senzorických informací hraje pravděpodobně roli i v patofyziologii FoG (Tan T. et al. 2011, Martens K.A.E. a Almeida Q.J. 2012, Martens K.A.E. et al. 2013). Martens a kol. poukázali na vyšší počet epizod FoG, pokud pacienti s PN při procházení dveřmi spoléhali především na propriocepci, při vizuální kontrole se výskyt FoG výrazně snížil (Martens K.A.E. et al. 2013). Pereira a kol. prokázali, že vibrace aplikované nad triceps surae méně postižené končetiny bezprostředně po nástupu epizody FoG zmírnily její závažnost. Lokálně aplikované vibrace indukovaly selektivní a cílenou aktivaci motorické kůry, odpovídající vibrované oblasti (Rosenkranz K. a Rothwell J.C. 2003). Před nástupem motorického bloku se snížila aktivita v dorzolaterální prefrontální kůře, dorzální premotorické a motorické kůře (Vercruyse S. et al. 2014a). Cílené ovlivnění těchto oblastí aplikovanými vibracemi tak zřejmě vedlo k výslednému zlepšení motoriky.

3.3. Chůzový cyklus

Během chůze je posun vpřed umožněn díky střídání rolí dolních končetin, kdy je vždy alespoň jedna noha v kontaktu se zemí a slouží k opoře, zatímco druhá se může přemístit vpřed a zaujmout nové opěrné místo (Burnfield M. 2010). Toto stereotypní střídání stojné fáze a fáze švihu se označuje jako chůzový cyklus (Levine D. et al. 2012). Stojnou fázi lze dle pozice nohou dále dělit na fázi jednooporovou a fázi dvojí opory, při které se na opoře podílí obě dolní končetiny. Každý chůzový cyklus zahrnuje dvě fáze dvojí opory a dvě fáze jednooporové (jednu pro pravou a levou nohu) (Levine

D. et al. 2012), viz schéma na obrázku 1. Stojná fáze obvykle trvá 60 % (fáze dvojí opory 10 %) a fáze švihů okolo 40 % chůzového cyklu. Tento poměr je fyziologicky závislý zejména na rychlosti chůze. S narůstající rychlostí se proporcionálně prodlužuje fáze švihů a stojná fáze včetně trvání fáze dvojí opory se zkracuje (Kharb A. et al. 2011).



Obrázek 1: Schéma chůzového cyklu a pozice nohou. Převzato se schválením nakladatelství Elsevier health sciences z Levine D. et al. 2012, Copyright Elsevier

3.3.1. Stojná fáze

Stojná fáze označuje dobu kontaktu dané končetiny se zemí (Murray M.P. 1967). Ayyappa (Ayyappa E. 1997) a Whittle (Levine D. et al. 2012) dále rozlišují dílčí části:

1. Iniciální kontakt – “initial contact“;
2. Stádium zatížení – “loading response“;
3. Mezistoj – “midstance“;
4. Konečný stoj – “terminal stance“;
5. Předšvihová fáze – “preswing phase“.

Stojná fáze je zahájena iniciálním kontaktem, který slouží ke zpomalení a nastavení správné pozice chodidla pro začátek kroku (Levine D. et al. 2012). V době kontaktu vedoucí nohy se zemí zůstává tělo opožděno o půl kroku a je mírně natočeno (druhostranné rameno je vpředu). Kotník je zpočátku v dorzální flexi či v neutrální pozici. Vedle hamstringů (m. biceps femoris, m. semitendinosus, m. semimembranosus), které brání hypeextenzi kolene, přebírá hlavní aktivitu m. gluteus maximus. Kyčle zahajují přechod z maximální flexe do extenze (Ayyappa E. 1997).

Následuje stadium zatížení, které odpovídá fází dvojí opory, zahájené iniciálním kontaktem vedoucí nohy a končící odrazem palce druhé nohy. Vedoucí stojná noha se přibližuje k zemi díky plantární flexi v kotníku. Tělo je v nejnižší pozici a přesouvá se rychle vpřed, směrem k vedoucí noze. Jsou zapojeny extenzory kyčle (zejm. gluteální svaly) a aktivuje se m. quadriceps femoris, který usměrňuje započatou flexi kolene. Dochází k přenesení váhy a částečné stabilizaci pánve (Levine D. et al. 2012).

Uprostřed stojné fáze, během tzv. mezistoje, probíhá plynulý posun přes stabilní chodidlo (Ayyappa E. 1997). Druhostranná noha míjí stojnou nohu. Tělo se přesouvá nejvýše a je maximálně vychýlené ke stojné noze. Mm. gastrocnemii a m. soleus isometrickou kontrakcí zajišťují stabilizaci kolenního kloubu (Levine D. et al. 2012).

Při konečném stoji se kontrahují mm. gastrocnemii a m. soleus a udávají zrychlení stojné končetině, která přechází do předšvihové fáze. Kyčel i koleno jsou extendované, těžiště se přesouvá vpřed směrem k druhé noze a odvíjí se pata (Levine D. et al. 2012).

Během předšvihové fáze dochází na druhé straně k iniciálnímu kontaktu nohy se zemí a je tak zahájena druhá část fáze dvojí opory (Levine D. et al. 2012). Aktivují se m. rectus femoris, m. sartorius a adduktory, které vracejí kyčel flexním pohybem do neutrálního postavení. Koleno se začíná flektovat a těžiště se přesouvá nad nohu zahajující stojnou fázi (Ayyappa E. 1997).

3.3.2. Fáze švihu

Fáze švihu probíhá v době stojné fáze druhé nohy. Dělí se na (Ayyappa E. 1997, Levine D. et al. 2012):

1. Počáteční švih – “initial swing“;
2. Mezišvih – “midswing“;
3. Konečný švih – “terminal swing“.

Počáteční švih je zahájen odrazem palce („toe off“), který ukončuje fázi dvojí opory. Končetina se flektuje v kyčli i koleni. Zapojují se především m. tibialis anterior, m. iliopsoas a m. rectus femoris. Uprostřed švihové fáze se tibie dostává do vertikálního postavení, koleno se extenduje a aktivací pretibiálních svalů je flektováno hlezno. Konečný švih je charakterizován zpomalením, koleno je extendované a kotník je díky kontrakci m. tibialis anterior držen v neutrálním postavení, které zabraňuje poklesu špičky a udržuje patu ve správné pozici pro kontakt se zemí (Levine D. et al. 2012).

3.4. Parametry stoje a chůze

Vedle jednotlivých fází chůzového cyklu je při analýze chůze sledována pravidelnost, rytmus, symetrie a základní časoprostorové charakteristiky, kam patří:

3.4.1. Délka kroku (step length)

Jedná se o vzdálenost v rovině pohybu vymezenou iniciálními kontakty kontralaterálních dolních končetin (Murray M.P. 1967). Podle vedoucí končetiny se rozlišuje krok pravý a levý. Vzdálenost je měřena v centimetrech (cm). Významný rozdíl v délce pravého a levého kroku je považován za patologii. Může být naměřen i negativní krok na jedné straně, pokud daná končetina nedostihne druhou a zaostává za ní (Murray M.P. et al. 1964).

3.4.2. Délka dvojkroku (stride length)

Vzdálenost dvojkroku v rovině pohybu je měřena mezi dvěma iniciálními kontakty téže končetiny a zahrnuje tak v sobě součet délky kroku pravého a levého. Odpovídá celému chůzovému cyklu (Levine D. et al. 2012). Udává se obvykle rovněž v cm. Délka kroku i dvojkroku je významně závislá na výšce a délce končetiny vyšetřované osoby (Murray M.P. et al. 1964).

3.4.3. Trvání kroku

Označuje časový úsek mezi iniciálními kontakty kontralaterálních dolních končetin. Je opět rozlišován pravý a levý krok (Loudon J.K. et al. 2008). Obvykle je trvání uváděno v sekundách (s).

3.4.4. Rychlost chůze

Je definována jako vzdálenost, kterou daná osoba urazí za jednotku času. Okamžitá rychlost se může v jednotlivých krocích chůzového cyklu lišit, udává se proto průměrná rychlost, která je součinem kadence a délky dvojkroku. Rychlost se obvykle uvádí

v metrech za sekundu (m/s), může být normalizována na délku končetiny. Je ovlivňována vnějšími i vnitřními podmínkami. Každý jedinec má vlastní preferovanou rychlost chůze, dle potřeby je však schopen ji přizpůsobit (Levine D. et al. 2012).

3.4.5. Kadence

Kadence určuje počet kroků za časovou jednotku, obvykle za 1 minutu (krok/min).

3.4.6. Šíře baze

Šíře baze čili základny označuje laterální vzdálenost mezi chodidly. Je měřena jako kolmá vzdálenost středu patních kostí a středové osy sagitální roviny. Může být však počítána i jako vzdálenost středu kotníku. Udává se obvykle v centimetrech (cm). Šíře baze úzce souvisí se stabilitou. Čím je její šíře větší, tím je postavení stabilnější. Při tandemové chůzi je naopak pata jedné nohy pokládána přímo před prsty druhé a šíře baze se tak blíží nule (Levine D. et al. 2012).

3.5. Vyšetření chůze

Vyšetření chůze může být nápomocné při stanovení nebo upřesnění diagnózy pacienta, poskytuje informace pro určení optimálního postupu léčby, dokumentuje zlepšení či naopak progresi klinického stavu.

3.5.1. Screeningové a specializované dotazníky

Dotazníky orientačně dokumentují zejména subjektivní obtíže s chůzí či stabilitou pacientů. Mohou být vyplněny pacienty samostatně, s dopomocí ošetřujících osob či se mohou administrovat telefonicky. Mezi zavedené patří mezinárodní dotazník diagnostiky strachu z pádů (FES-I; z angl. Falls Efficiency Scale-International) (Yardley L. et al. 2005), případně jeho zkrácená verze (the short FES-I) (Jonasson S.B. et al. 2017), dotazník stability ve specifických situacích ABC scale (z angl. Activities-specific Balance Confidence Scale)(Powell L.E. a Myers A.M. 1995), dotazník chůze a pádů GFQ (z angl. Gait and Falls Questionnaire)(Giladi N. et al. 2000), dotazník hodnotící zamrznutí při chůzi FoG-Q (z angl. Freezing of Gait Questionnaire) [7], který je k dispozici v několika verzích (nová verze New FoG-Q [8], autoevaluační verze FoG-Q [9]). Dále lze využít vizuální analogové škály k hodnocení stability, pádů či chůze.

3.5.2. Vyšetření stability

Stabilitu je možné hodnotit klinicky při spontánním či modifikovaném stoji, pomocí dynamických testů, reakce na vychýlení či jsou využívány instrumentální metody.

Při stoji se hodnotí držení hlavy, trupu a končetin, šíře baze, eventuálně spontánní sklon k pádům. Pokud je pacient schopen stoje bez významnějších obtíží, je možné vyšetřit stoj spojný s chodidly těsně u sebe a Rombergovu zkoušku (či stoj III), která hodnotí změnu spojného stoje po zavření očí. Zhoršení stability při spojném stoji může demaskovat mozečkovou ataxii či sensorickou poruchu (propriocepce a porucha vestibulárního systému), kterou odliší zjevná akcentace při vyloučení vizuální kontroly. Mezi další modifikované stoje patří tandemový stoj s chodidly těsně za sebou, stoj na jedné noze, nebo stoj na pěnové podložce. Hodnocení ve zmíněných testech by mělo proběhnout po 20–30 s stoje.

Funkční test dosahu (FRT; z angl. The Functional Reach Test) hodnotí stabilitu měřením maximální vzdálenosti, kterou vyšetřovaný dosáhne vpřed vzpaženou paží, pokud stojí s nohama v šíři ramen. Vzdálenost je měřena v cm. Je vypočtena jako rozdíl mezi počáteční a konečnou polohou hlavičky třetího metakarpu zavřené pěsti. Podobně lze vyšetřit i rozsah pohybu při záklonu bez pokrčení kolen (Duncan P.W. et al. 1990).

„Pull test“ a „Push and release test“ umožňují hodnocení reakce na vychýlení rovnováhy. Pull test posuzuje posturální reakci po zvrácení trupu ve stoji prudkým tahem za ramena vzad. Vyšetřovaný by měl vyrovnat výchylku či maximálně s provedením 1 až 2 kroků. Jako abnormální je test hodnocen, je-li potřeba 3 a více útoků k vyrovnání výchylky, nebo je nutná dopomoc druhé osoby k zabránění pádu (Munhoz R. et al. 2004). Při „Push and release testu“ stojí vyšetřující za vyšetřovanou osobou a má ruce umístěné na lopatky vyšetřovaného, který je instruován, aby zatlačil vyšetřujícímu do dlaní. Při přenesení váhy uvolňuje vyšetřující ruce. Fyziologicky dochází k výchylce o 2-5 cm od vertikály s vyrovnáním pozice (Jacobs J.V. et al. 2006).

Ke komplexnímu posouzení stability je možné využít i baterie vybraných testů. Příkladem je škála hodnocení stoje a chůze (GABS; The Gait and balance scale), která hodnotí na základě anamnézy a vyšetření 14 různých parametrů chůzi a stabilitu (Thomas M. et al. 2004). Bergova škála rovnováhy (The Berg balance scale) se používá k posouzení schopnosti bezpečně vyvážit rovnováhu během 14 stanovených úkolů, které jsou hodnoceny pomocí pětibodové stupnice (Berg K.O. et al. 1992). Klinické

hodnocení stability (BESTest; The Balance Evaluation Systems Test) zahrnuje 36 položek, hodnotících biomechanická omezení, vertikální stabilitu, posturální odpověď, přizpůsobení při anticipaci vychýlení rovnováhy, senzoryckou orientaci a stabilitu při chůzi (Horak F.B. et al. 2009).

Přístrojové vyšetření stability (posturografie) využívá techniky k přesnějšímu hodnocení posturální rovnováhy za statických (statická posturografie) nebo dynamických podmínek (dynamická posturografie). Metody se zaměřují na detekci těžiště a posouzení jeho výchylek, čímž umožňují objektivní a přesnější posouzení rovnováhy s možností porovnávání. Těžiště odpovídá středu rozložení tlaku, kterým vyšetřovaný působí na podložku. Statická počítačová posturografie prakticky objektivizuje Rombergovu zkoušku a poskytuje grafické či numerické výsledky. Dynamická posturografie je složitější metodou. Umožňuje kvantifikaci adaptivních mechanismů, účastnících se regulace stoje a rovnováhy, včetně odlišení senzorycké léze (vestibulární, vizuální, somatosenzorycký systém) či centrální složky porušené posturální kontroly. K posturografii se užívají silové tenzometrycké nebo piezoelektrické plošiny (např. AMTI, Kistler, Bertec). Rozdíly tenze jsou průběžně hodnoceny senzory v jednotlivých rozích v 8 základních směrech. Z naměřených hodnot lze popsat laterolaterální a anteroposteriorní výchylky těžiště. Dále jsou k dispozici posturografické systémy, které jsou koncipovány jako rohože snímající tlak prostřednictvím hustého rastru senzorů, rozložených po celé ploše (např. Footscan, NeuroCom, Tekscan). Velká hustota snímačů na jednotku plochy umožňuje vytvoření spojitého znázornění distribuce tlaku při zatížení platformy a vedle statické posturografie dokáže hodnotit i dynamické parametry.

V současné době jsou vyvíjeny i mobilní systémy evaluace stability a chůze, například tlakově senzitivní senzory umístěné na vyjímatelnou stélku bot (Bamberg S.J.M. et al. 2006, De Rossi S. et al. 2011).

3.5.3. Vizuální analýza chůze

Vizuální analýza chůze má nejmenšími nároky na vybavení. Validita je však závislá na zkušenostech vyšetřujícího. Během vizuální analýzy jsou popisovány zejména odchylky od normy, jako je abnormální náklon trupu, rotace pánve, excesivní extenze či flexe kolene, abnormality došlapu, rozšíření baze, poruchy časování a další. Vizuálně nelze hodnotit některé z rychlých změn, neboť lidské oko není schopno zachytit události

trvající méně než 60 ms, či detailně rozlišit větší množství detailů v jednom okamžiku krokového cyklu. Také je možné popisovat pouze viditelné pohyby, nikoli působící síly. Mezi limitace patří i omezená reprodukovatelnost dat, což lze částečně řešit použitím vysokorychlostních videonahrávek, které poskytují trvalý záznam chůze, zkracují dobu chůze nutnou k vyhodnocení dostatečného množství chůzových cyklů a navíc umožňují záznam v určitých momentech zpomalit či zastavit (Levine D. et al. 2012). Krebs a spol. ve své studii hodnotili reprodukovatelnost vizuální analýzy chůze jako středně spolehlivou (Krebs D.E. et al. 1985). Ohledně doporučené délky vyšetřované chůze se vedou diskuze, u normální chůze se doporučuje dráha alespoň 8 m dlouhá, patologicky zpomalenou chůzi (např. u parkinsonismu) lze hodnotit i na dráze dlouhé jen 3 m (Levine D. et al. 2012).

3.5.4. Standardizované klinické testy

Mezi zavedené testy patří 10 metrový test chůze (10 Metre Walk Test), který je měřítkem výkonu používaným k hodnocení rychlosti chůze na krátkou vzdálenost. Vyšetřovaný kráčí po vyznačené dráze dlouhé 10 m, přičemž čas a počet kroků je měřený na středních 6 m. Počáteční a poslední 2 m jsou ponechány pro zrychlení a zpomalení chůze. Test lze provést individuální preferovanou nebo maximální rychlostí chůze (Watson M.J. 2002).

„Timed Up and Go“ (TUG) zahrnuje postavení ze židle, chůzi na 3 metry vpřed, otočku o 180° a chůzi zpět k židli, kde se vyšetřovaný posadí (Podsiadlo D. a Richardson S. 1991). TUG umožňuje hodnotit stabilitu ve zmíněných situacích a zároveň je prediktorem rizika pádů ve starší populaci (Kumar S. et al. 2008), ale i u řady neurologických onemocnění, pro která byla stanovena horní hraniční hodnota (Whitney S.L. et al. 2004, Mak M.K. a Pang M.Y. 2009).

Šestimínutový test chůze (Six-minute walk test) hodnotí vytrvalost a fyzickou kapacitu vyšetřovaných (Enright P.L. 2003, Kervio G. et al. 2003). Jedná se o submaximální zátěž, které jsou schopni i pacienti s kardiálními (Cahalin L.P. et al. 1996) či pulmonálními obtížemi (Miyamoto S. et al. 2000).

Hodnocení skóre FoG (FoG score) zahrnuje vyšetření iniciace chůze, otočení ve směru a proti směru hodinových ručiček a průchod dveřmi s hodnocením přítomnosti a tíže FoG dle čtyřúrovňové intervalové stupnice. Vyšetření je doporučeno zopakovat s motorickým a kognitivním (počítání) souběžným úkolem (Ziegler K. et al. 2010).

3.5.5. Hodnocení časoprostorových parametrů

Měření základních časoprostorových parametrů (trvání chůzového cyklu či kroku, délka kroku, rychlost) tvoří základ objektivního hodnocení chůze. Jejich hodnoty mohou být měřeny za užití stopek a značek na zemi (Robinson J.L. a Smidt G.L. 1981). Další parametry včetně trvání jednotlivých fází chůzového cyklu, variability délky a trvání kroku, šíře base a úhlů vybočení nohy však vyžadují další vybavení.

Tzv. footswitch umožňují měření časových parametrů chůze pomocí malých plošných elektrod, umístěných plantárně v oblasti paty, palce, I. a V. metatarzu (Kirtley C. 2006).

Speciální koberce umožňují záznam časových parametrů, ale i pozice nohou po došlapu. Příkladem je speciální elektronický koberec citlivý na tlak v komerčním systému GaitRite (Bilney B. et al. 2003). Jeho povrch je pokryt senzory pro identifikaci kontaktů s podložkou během chůze, které jsou uspořádané do rastrového vzoru. Výstupní data jsou následně počítačově zpracována. Díky jeho relativně dobré přemístitelnosti, snadnému zpracování výsledků a spolehlivosti, je GaitRite poměrně široce užíván (Nelson A.J. et al. 2002, Bilney B. et al. 2003, Givon U. et al. 2009).

3.5.6. Kinematická analýza

Kinematika se zaměřuje na hodnocení polohy a orientace jednotlivých částí těla, úhlů v kloubech, lineárních a úhlových rychlostí a zrychlení. Podstatou je označení základních anatomických bodů na záznamu a popis jejich rovinných souřadnic, díky kterým je možné určit základní kinematické veličiny chůze. Prvotní práce byly provedeny díky fotografickým metodám, jejichž průkopníkem byl Marey a Muybridge v 70. letech 19. století (Braun M. a Whitcombe E. 1999). Od série fotografií či jejich vrstvení na sebe se v současné době prakticky ustoupilo a aktuálně převažují videografické metody či (elektro)goniometrie.

Videografické metody jsou založené na využití kamerových systémů a speciálních kontrastních markerů, umístěných na končetinách nad klouby či v jejich blízkosti. Během chůze je zaznamenávána pozice identifikujících markerů pomocí jedné či více kamer. Počítačové zpracování umožňuje rekonstrukci pohybu v jednotlivých sledovaných kloubech a hodnocení působících sil. Mezi tyto systémy patří např. Vicon MX, Elite (Begg R. et al. 1989). Další možností je užití aktivních značek, obvykle pracujících na principu diod vyzařujících světlo (LED) a sestavy optoelektronických fotodiod. Aktivní značky užívají např. systémy Coda Motion 3-D Analysis System,

Optotrak, Selspot nebo Watsmart. Existují i systémy pracující na elektromagnetickém principu (Fastrak) nebo využívající ultrazvukové senzory (Zebris motion analysis system). Základní informace získávají tyto systémy hodnocením polohy vybraných anatomických bodů na těle vyšetřovaného (Janura M. et al. 2012).

Goniometrie označuje měření rozsahu pohybu v určitém kloubu. Elektrogoniometry umožňují kontinuální měření úhlů vybraných kloubů kolem jedné, dvou nebo tří os. Výstupem může být i cyklogram, který dokumentuje zároveň dva sousedící klouby, nejčastěji kyčel a kolenní kloub (Levine D. et al. 2012).

3.5.7. Akcelerometrie

Akcelerometry jsou relativně malé, lehké a přenosné přístroje, které se umísťují na jednotlivé segmenty těla. Díky piezoelektrickému snímači detekují zrychlení v prostoru v jedné ze tří na sebe kolmých rovin (předozadní, mediolaterální a vertikální). Principem je záznam pohybu hmotného tělesa, umístěného v akcelerometru. Změny polohy jsou převáděny na elektrický signál, který je následně počítačově zpracován. Jednodušší typy (jednoosý akcelerometr) reagují na vertikální pohyb, technologicky vyspělejší umožňují detekci i pohybu vpřed (dvouosé) či do stran (trojosé) (Chen K.Y. a David R Bassett J. 2005). K měření zrychlení ve více dimenzích je nutné použít více akcelerometrů, umístěných na odpovídající anatomická místa. Akcelerometry jsou schopné měřit pohybovou aktivitu nízké až submaximální intenzity. Díky finanční dostupnosti se v poslední době jejich využití rozšiřuje. Triaxiální akcelerometry jsou přínosné zejména při monitorování transientních fenoménů jako je FoG, ať již samostatně (Morris T.R. et al. 2012, Moore S.T. et al. 2013) nebo v kombinaci s gyroskopy (Mancini M. et al. 2012) či magnetometry (Yungher D.A. et al. 2014).

3.5.8. Elektromyografie

Elektromyografie (EMG) je metoda založená na snímání svalové aktivity pomocí povrchových elektrod na kůži nebo vložení jehlové elektrody do svalu. Využití EMG pro vyšetření chůze je užíváno při plánování chirurgického zákroku, ale i k měření svalové síly a sledování zapojení vybraných svalů během chůzového cyklu (Begg R. et al. 1989). Povrchová EMG je často kombinována s dalšími metodami kinetické a kinematické analýzy chůze, čímž přispívá k detailnějšímu rozboru a umožňuje i cílenější rehabilitační péči (Papagiannis G.I. et al. 2019).

4. Extrapyramidová onemocnění

Podkladem extrapyramidových onemocnění je porucha funkce bazálních ganglií nebo jejich spojů. Projevují se nejčastěji poruchou hybnosti, neboť extrapyramidový systém patří společně s pyramidovou dráhou, motorickým kortexem a mozečkem k základním strukturám, účastnícím se řízení motoriky. Každý ze zmíněných systémů nefunguje zcela samostatně, optimálního řízení motoriky je dosaženo při správném fungování a společné vzájemné koordinaci všech zmíněných struktur v závislosti na senzoričké a senzitivní aferentaci.

Extrapyramidový systém tvoří bazální ganglia a s nimi propojené kmenové struktury. Řadí se mezi ně nucleus caudatus, putamen a globus pallidus (pallidum), nucleus subthalamicus a substantia nigra. Putamen a nucleus caudatus jsou někdy označovány souhrnným pojmem striatum. Nucleus lentiformis zahrnuje putamen a globus pallidus.

V extrapyramidovém systému bylo identifikováno nejméně osm neurotransmiterů. Nejvíce jsou zastoupeny dopamin (nigrostriální dráha), acetylcholin (striatum), GABA (malé inhibiční interneurony v striatu) a glutamát, který zajišťuje spojení s kortexem. Enkefaliny a dynorfin byly identifikovány ve spojení striata s dalšími podkorovými strukturami. Náhrada či zvýraznění účinků nedostatkových neurotransmiterů, případně inhibice nadbytečných se využívají v praxi jako terapeutické metody.

Klinické projevy extrapyramidových onemocnění lze rozdělit do dvou základních skupin: hypokinetické (omezující volní hybnost), a hyperkinetické či dyskinetické (nadměrné mimovolní pohyby). Hypokinetické symptomy zahrnují akinezi, tedy poruchu iniciace volních pohybů, bradykinezi charakteristickou zpomaleným průběhem pohybu a hypokinezi v užším smyslu. Jsou obvykle provázeny rigiditou, ztuhlostí podmíněnou svalovým hypertonem plastického rázu, který klade odpor aktivnímu i pasivnímu pohybu v celém jeho rozsahu. Hyperkinetické (dyskinetické) symptomy zahrnují třes, choreu, balismus, dystonii, myoklonus a tiky.

Třes či tremor je nejčastějším extrapyramidovým příznakem. Je obecně charakterizován rytmickými oscilačními pohyby části těla na podkladě střídavých stahů svalových agonistů a antagonistů. Centrem vzniku je tzv. oscilátor, zdroj rytmické aktivity, který může být lokalizován v oblastech centrální, ale i periferní nervové soustavy. U PN či parkinsonského syndromu je typicky přítomen klidový třes. Akční posturální třes může být fyziologicky přítomen v určitých situacích (emoce, vyčerpání,

hlad, prochlazení atd.), dále se může vyskytnout u esenciálního tremoru či Wilsonovy nemoci. Akční kinetický třes je typický pro esenciální tremor, mozečkové léze, ale je častý i u psychogenních či funkčních onemocnění. Intenční třes s maximem před dosažením cíle společně s ataxií a hypermetrií je součástí neocerebelárního syndromu při postižení mozečku.

Chorea označuje nepravidelné, náhodné a nepředvídatelné mimovolní pohyby různých částí těla, které jsou obvykle krátké, rychlé, krouživého rázu. Nejčastěji bývají patrné na akrech končetin a v oblasti obličeje. Vzniká následkem poškození striata (zejména putamen), kdy dochází k převaze dopaminergní neurotransmise.

Balismus se vyznačuje stereotypními prudkými, házivými mimovolními pohyby větší amplitudy a rozsahu, začínajícími na proximálních segmentech končetin. Často se vyskytuje asymetricky či dokonce jen jednostranně (hemibalismus). Příčinou je nejčastěji postižení kontralaterálního subthalamického jádra nebo putamina. Může vzniknout na podkladě neurodegenerativních onemocnění z extrapyramidového okruhu, v rámci polékových stavů (např. peak of dose dyskineze u PN), ale i při strategicky umístěné cévní mozkové příhodě, hyper- či hypoglykémii, expanzivních procesech CNS, traumatech mozku, encefalitidách či roztroušené skleróze.

Dystonie je tvořena neúčelnými mimovolními stahy jednoho nebo více svalů, které jsou repetitivní a relativně stereotypní. Způsobuje kroucení, opakované pohyby nebo abnormální postavení postižených částí těla. Volní pohyby jsou omezeny nadměrnými stahy svalů a zapojováním svalových skupin, které se normálně daného pohybu neúčastní. Podle distribuce se dystonie dělí na fokální (např. cervikální dystonie, blefarospasmus, grafospasmus, oromandibulární dystonie atd.), segmentální při postižení 2 sousedících oblastí (např. Meige syndrom s postižením hlavových svalů a kraniocervikální dystonie), multifokální s postižením 2 a více nesousedících svalů či svalových skupin a generalizovanou dystonií. Etiologie je různá, zahrnuje primární sporadické či hereditární onemocnění, vyskytuje se v rámci heredodegenerativních onemocnění (PN, progresivní supranukleární obrna, multisystémová atrofie, kortikobazální degenerace, Wilsonova nemoc, Huntingtonova nemoc atd.) a v řadě případů má sekundární příčinu (perinatální či jiné kranicerebrální trauma, poléková, encefalitida, toxická, hypoxie, fokální léze mozku, míchy či periferní léze).

Myoklonus je charakterizován krátkými synchronními záškuby svalových agonistů i antagonistů v dané oblasti, nepravidelné frekvence i amplitudy. Svalové stahy jsou při myoklonu monofázické na rozdíl od třesu a na rozdíl od chorey se objevují synchronně na postižené části těla.

Tiky popisují rychlé, stereotypní pohyby či vokalizace, které se nepravidelně opakují a jsou provázeny uvolněním vnitřní tenze. Na rozdíl od předchozích symptomů jsou tiky částečně ovlivnitelné vůlí.

Podle Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů (MKN-10) lze extrapyramidová onemocnění členit následovně:

G20 Parkinsonova nemoc;

G21 Sekundární parkinsonismus (zhoubný neuroleptický syndrom či jiný sekundární parkinsonismus způsobený léčivý, sekundární parkinsonismus způsobený jinými zevními činiteli, parkinsonismus postencefalitický, vaskulární, jiný či nespecifikovaný);

G22 Parkinsonismus při nemocech zařazených jinde (syfilitický parkinsonismus, A52.1+);

G23 Jiné degenerativní nemoci bazálních ganglií (nemoc Hallervordenova–Spatzova, progresivní supranukleární oftalmoplegie, mnohočetná systémová atrofie – typ s převažujícím parkinsonským či mozečkovým syndromem, jiné určené degenerativní nemoci bazálních ganglií a nespecifikované);

G24 Dystonie (dystonie způsobená léčivý, idiopatické familiární či nefamiliární dystonie, spastická tortikolis, orofaciální dystonie, blefarospasmus, jiná dystonie či nespecifikované);

G25 Jiné extrapyramidové a pohybové poruchy (esenciální třes, třes vyvolaný léčivý a jiné určené formy třesu, myoklonus, chorea způsobená léčivý či jiná, tiky způsobené léčivý nebo jiné na organickém podkladě, jiné určené či nespecifikované extrapyramidové a pohybové poruchy);

G26 Extrapyramidové a pohybové poruchy při nemocech zařazených jinde;

4.1. Parkinsonova nemoc

4.1.1. Epidemiologie

PN postihuje 1–3 osoby na 1000 obyvatel, v populaci nad 60 let její prevalence roste až na 1%, s mírnými odlišnostmi v jednotlivých zemích a v různých studiích (Dodel R.C. et al. 1998, Tysnes O.-B. a Storstein A. 2017). Dle studie Global Burden of Disease je odhadováno, že se aktuálně léčí s PN okolo 6,2 milionu osob. S ohledem na stárnutí populace se počet osob s PN exponenciálně zvyšuje. Dle zmiňované studie se mezi lety 1990 a 2015 prevalence PN prakticky zdvojnásobila a předpokládá se, že do roku 2040 se bude s PN léčit necelých 13 milionů lidí (Feigin V.L. et al. 2017), ačkoli se finální počet může lišit zejména s ohledem na diagnostiku a vykazování do databází (Dorsey E.R. a Bloem B.R. 2018). Dle odhadů až 10 % případů parkinsonismu tvoří skupina atypických parkinsonských syndromů (Buril J et al. 2020). Ve vyspělých zemích, jako jsou Spojené státy, více než 40 % jedinců starších 65 let s parkinsonismem nikdy nenavštíví neurologa (Willis A. et al. 2011), v Evropě dle online průzkumu v 35 státech 40 % respondentů nikdy nevidělo specialistu na PN. V méně vyspělých zemích často toto onemocnění není ani diagnostikováno (Willis A. et al. 2011).

V České republice bylo dle dat Národního zdravotnického informačního systému identifikováno mezi lety 2012 a 2018 ročně okolo 29 tisíc pacientů léčených pro parkinsonismus, dominantně PN, lehce nad 4% tvořila skupina atypických parkinsonských syndromů (Buril J et al. 2020).

PN se nejčastěji projevuje v páté až šesté dekádě (Hoehn M. a Yahr M. 1967), manifestace před 40. rokem věku je přítomna asi u 5-7 % nemocných (Golbe L.I. 1991). Dle výsledků některých studií mají PN lehce častěji muži (Hubble J.P. et al. 1993). Významné rozdíly v prevalenci u jednotlivých etnik nebyly přesvědčivě prokázány a rovněž se nepotvrdily významné geografické rozdíly (McInerney-Leo A. et al. 2004).

4.1.2. Klinické příznaky

Klinické příznaky PN lze rozdělit na hlavní a vedlejší motorické příznaky, non-motorické projevy a komplikace pokročilého stadia onemocnění. Mezi hlavní motorické příznaky patří hypokineze, rigidita, třes a posturální nestabilita.

4.1.3. Hypokineze

Zpomalení při běžných denních činnostech je základním projevem PN a bývá často jedním z prvních klinických příznaků onemocnění. Může se projevovat jako zmenšení rozsahu a amplitudy pohybů (hypokineze v užším smyslu), zpomalený průběh pohybů se ztrátou spontaneity (bradykineze) nebo porušená iniciace pohybů (akineze) (Ambler Z. et al. 2010). V časných stádiích onemocnění má často asymetrický charakter s dominantním postižením jemné akrální motoriky (Roth J. 2000).

Hypokineze se rozvíjí při výraznější lézi substantia nigra s výslednou sníženou dopaminergní projekcí do striata. Léze vedoucí k menšímu než 80% snížení koncentrace dopaminu v putaminech (nebo k 60% ztrátě nigrálních dopaminergních neuronů) mohou být do značné míry kompenzovány zvýšenou aktivitou dopaminových zakončení (Bernheimer H. et al. 1973, Schultz W. 1984). U pacientů s PN odpovídá tíže hypokineze míře poklesu vychytávání 18-fluorodopy ve striatu při PET vyšetření (Eidelberg D. et al. 1995, Morrish P. et al. 1996).

4.1.4. Rigidita

Rigidita označuje zvýšený svalový tonus agonistů i antagonistů, s převahou ve flexorových svalových skupinách, což vede k výsledné ztuhlosti a flekčnímu držení. Klinicky se rigidita hodnotí při pasivním pohybu, kdy je patrný plastický odpor svalů. Není závislý na rychlosti ani síle vyšetření a je přítomen v celém rozsahu pasivního pohybu, nutná je však plná relaxace vyšetřované končetiny. Náhlé naskoky svalového tonu intermitentně bránící pasivně prováděnému pohybu jsou označovány jako tzv. fenomén ozubeného kola (Roth J. 2000). S ohledem na asymetrický počátek a bolest i ztuhlost provázející rigiditu je často nemocný v iniciálním stadiu PN mylně vyšetřován pro artropatie, syndrom zmrzlého ramene či poškození rotátorové manžety při dominujících omalgích (Stamey W. et al. 2008). Patofyziologie rigidity je podobná jako u hypokineze (Schultz W. 1984, Eidelberg D. et al. 1995, Morrish P. et al. 1996).

4.1.5. Klidový třes

Pro PN je typický třes klidový s pomalou frekvencí (4-6 Hz), asymetrickým počátkem a převahou akrálně na končetinách. Objevuje se obvykle v klidové poloze s plnou oporou proti gravitaci, ustupuje ve spánku či cílených činnostech a naopak se zvýrazňuje při soustředění či stresu (Roth J. 2000). U mnoha pacientů může být zároveň přítomný i akční posturální, izometrický nebo kinetický třes, vyvolaný volní kontrakcí

svalu. Akční třes je obvykle jiného původu, např. zesílený fyziologický třes, reemergentní klidový třes během posturálního držení, dystonický, ortostatický nebo současný esenciální třes (Deuschl G. et al. 1998). Část pacientů nemusí mít třes žádný (11-23%) (Martin W.E. et al. 1973, Hughes A.J. et al. 1993). Klidový třes u PN mívá pomalejší progresi ve srovnání s hypokinezí či rigiditou (Louis E.D. et al. 1999).

Intenzita třesu nesouvisí s nedostatkem dopaminu a obvykle ani dobře nereaguje na dopaminerní léčbu. V současné době byly formulovány tři hypotézy patofyziologie klidového třesu u PN: 1) thalamický zdroj, 2) zdroj v bazálních gangliích, 3) hypotéza přepínače (Helmich R.C. et al. 2013). Předpokládaným zdrojem třesu v první hypotéze jsou dle záznamu neuronální aktivity a lokálních potenciálů thalamické neurony ventrálního intermediálního jádra (VIM), což je mozečkové relé jádro v oblasti ventrálního posterolaterálního thalamu. Ačkoli jiné práce spontánní zdroj oscilace ve VIM zpochybňují a spíše se kloní k teorii přenosu tremorogenních vzruchů v poškozené cerebelothalamické síti (Hallett M. 2012). Zdrojem třesu v okruzích bazálních ganglií může být excesivní synchronizace pallidálních neuronů s ovlivněním projekcí do thalamu nebo pacemaker v STN či GPe (Helmich R.C. et al. 2013). Třetí hypotéza se opírá o nálezy zvýšené funkční konektivity mezi bazálními ganglii a cerebello-thalamo-kortikálními okruhy u tremor dominantní PN. Bazální ganglia spouštějí epizody třesu (analogicky se světelným spínačem), zatímco cerebelothalamokortikální obvody modulují amplitudu třesu (Helmich R.C. et al. 2012).

4.1.6. Chůze a posturální poruchy

Poruchy chůze i stability obvykle nejsou dominující v časných stádiích PN, kdy dominuje hypokineze, rigidita či třes, plně se však rozvíjí v průběhu onemocnění.

Časné stadium

Poruchy chůze v časném stadiu PN jsou většinou mírné, není přítomna významnější nestabilita s pády, rovněž nebývá typický freezing chůze. Velmi časně jsou patrné snížené synkineze HK při chůzi, které bývají asymetrické s výrazněji sníženými souhyby rukou na více postižené straně. Někteří pacienti tento příznak sami registrují či je referován nejbližším okolím. Mohou se objevovat obtíže s koordinací zejména při složitějších úkonech, ztížené zahájení chůze či změny směru. Byla dokumentována nižší rychlost chůze s lehkým poklesem kadence (Carpinella I. et al. 2007). Nemusí být přesvědčivé zkrácení kroku či změny trvání jednotlivých fází chůzového cyklu (Van

Emmerik R.E. et al. 1999), může však být patrná jistá asymetrie s nepravidelností v délce i provedení kroku na více postižené straně.

Držení trupu může mít již v časně fázi PN flekční charakter a může vést k posunu těžiště těla. Již v časných stádiích onemocnění mohou být také přítomny změny v anticipačních posturálních reakcích. Výrazné zmenšení iniciálního posunu těžiště vzad před vykročením může vysvětlovat ztížené zahájení kroku a přispívá k prodloužení délky švihové fáze (Carpinella I. et al. 2007). Zpomalené může být i otáčení, které trvá déle a je k jeho provedení potřeba více kroků. Pravděpodobně se v otočce spolupodílí i pozměněná strategie pohybu a axiální rigidita. Byla zaznamenána tendence k opoždění reorientace hlavy v průběhu otočky a je simultánně otáčena hlava s trupem “en bloc” (Morris M.E. et al. 2001).

Popsané změny jsou typické pro časně stadium klasického fenotypu PN. Existuje však i skupina pacientů s pozdním začátkem onemocnění (nad 70 let), kteří mají vyšší prevalenci posturální instability a obtíží při chůzi (postural instability gait disorders; PIGD) již v úvodu onemocnění (Nagayama H. et al. 2000), dominujícím časným příznakem obvykle není třes, který je typický naopak pro klasický fenotyp. Pacienti s PIGD již od počátku onemocnění mívají rychlejší progresi onemocnění. Výskyt PIGD je navíc považován za rizikový faktor kognitivního deficitu (Burn D. et al. 2006).

Pozdní stadium

V pokročilém stádiu PN dochází obvykle k zhoršení posturální stability, která přispívá k pádům. Poranění při pádech zvyšují morbiditu i mortalitu nemocných, vedou k postupnému omezování pohybových i dalších denních aktivit. Stupňující se obavy z pádů mohou vést až k imobilizaci nemocného s následnou atrofizací svalstva z inaktivity, rozvoji osteoporózy a rovněž sociální izolaci. Poruchy chůze v pozdním stadiu PN lze dělit na kontinuální a epizodické.

Kontinuální poruchy chůze jsou dominantně charakterizovány hypokinezi, která se projevuje nižší rychlostí, zkrácenou délkou kroku při zachovalé úzké bazi, snížením rotací trupu v průběhu chůzového cyklu a sníženými až vymizelými synkinezemi rukou (Morris M.E. et al. 1994b, Morris M.E. 2006). Pravděpodobným podkladem je selhání automatického udržování rozsahu a časování sekvenčních pohybů v důsledku poruchy bazálních ganglií (Nieuwboer A. et al. 2007). Některé parametry chůze (rychlost, délka kroku) jsou ovlivnitelné dopaminergní léčbou (Blin O. et al. 1991, Rochester L. et al.

2011), časové parametry (kadence, trvání kroku, trvání fáze švihů a dvojí opory) však reagují jen v malé míře či vůbec (Bryant M.S. et al. 2011, Curtze C. et al. 2015).

Náhlé přerušování pohybu, tzv. freezing chůze či zamrzání při chůzi (FoG), patří mezi epizodické jevy. Jedná se o krátká, nepředvídatelná období neschopnosti cíleně zahájit chůzi nebo v ní pokračovat (Giladi N. 2001, Giladi N. et al. 2001a, Bloem B.R. et al. 2004). FoG lze vyprovokovat konkrétními spouštěči, zahrnujícími motorické akce (např. změny směru, otáčení), faktory kognitivní (např. souběžná dvojí úloha), afektivní (např. ohrožující situace) či environmentální (např. průchod úzkými dveřmi či zúženým prostorem mezi nábytkem) (Giladi N. et al. 2001b, Schaafsma J. et al. 2003, Nutt J.G. et al. 2011a, Ehgoetz Martens K.A. et al. 2014). Startovní hezitace označují specificky obtíže při iniciaci chůze. Festinace se mohou objevit v některých případech rozcházení, kdy pacient přechodně zrychleně cupitá na špičkách. Propulze vyúsťují v bezděčný, překotný pohyb vpřed za předsunutým těžištěm, které se ne vždy podaří dostihnout či vyrovnat a mohou vyústit v pád. Popsané epizodické jevy se častěji vyskytují v horším hybném stavu při poklesu hladiny dopaminergní medikace (OFF stav), ale je popisovány i tzv. ON FoG na vrcholu dávky (Espay A. et al. 2012).

Chůzi v pozdním stadiu PN mohou narušovat také pozdní hybné komplikace (zejména chorea, balismus či dystonie), které interferují s cílenými pohyby – viz dále.

4.1.7. Vedlejší motorické příznaky

Mezi další motorické projevy lze řadit omezenou a chudou mimiku (hypomimie), snížení frekvence mrkání, poruchu polykání, monotónní hypofonickou dysartrii a mikrografii.

4.1.8. Pozdní hybné komplikace

Komplikace pokročilého stadia PN se objevují obvykle po několika letech trvání onemocnění a představují velký terapeutický problém. Pravděpodobně jsou následkem vlastní progresy nemoci v kombinaci s nepřírozenou intermitentní stimulací dopaminových receptorů podávanou léčbou (Růžička E. et al. 2000). Fluktuace stavu hybnosti a mimovolní pohyby (dyskineze) se v pokročilé fázi onemocnění rozvíjejí u 30 – 80% nemocných léčených chronickou dopaminergní léčbou (Nutt J.G. 1990).

Dochází ke zkrácení účinku jednotlivých dávek levodopy („wearing OFF“) a je nutné postupně zkracovat intervaly podávané medikace. Někteří pacienti mohou pociťovat i iniciální zhoršení stavu po dávkách léků, spojené s celkovým útlumem. Účinek levodopy

může být neúplný či jen velmi krátký. Objevují se fluktuace stavu mezi ztuhlostí a mimovolními pohyby charakteru ON-OFF fluktuací, které nemusí být jednoduše předvídatelné a k přechodům mezi stavem ON a OFF může dojít i v řádu sekund (Růžička E. et al. 2000).

Mimovolní pohyby se manifestují nejčastěji v podobě chorey, balismu či dystonie. Podle převažujícího výskytu v závislosti na podávané medikaci jsou rozlišovány dyskineze na vrcholu dávky (peak of dose), při nástupu a na konci účinku dávky (bifázické), ke konci účinku dávky (end of dose) a při odeznění jejího efektu (OFF dyskineze) (Nutt J.G. 1990). Dyskineze mohou interferovat s běžnými denními aktivitami a mohou ovlivňovat i chůzi. Chorea se typicky objevuje na vrcholu dávky a může měnit vzorec chůze na ataktický s nerovnoměrnou kadencí kroku a rozšířenou bází. S ohledem na akrální maximum je došlap často zcela náhodný a kroky mají nepravidelnou délku i směr. Choreatické pohyby postihující trup a horní končetiny ještě zvýrazňují nepravidelný vzorec chůze. Balismus s ohledem na velké exkurze pohybů častěji vychyluje těžiště a zvyšuje riziko pádu. Chůze při balistických dyskinezích má někdy až bizarní charakter, je velmi energeticky náročná a navíc vede k výraznější sociální stigmatizaci pacienta. Dystonie může naopak působit dojmem toporné chůze, v případě dystonické inverze/everze nohy má charakter kulhání či abnormálního našlapování. Dystonie se obvykle kombinuje na vrcholu dávky s choreou, samostatně se může vyskytovat v rámci hypodopaminergního stavu (OFF dystonie), zejména v časných ranních hodinách před první dávkou medikace.

Mohou se objevovat i výkyvy hybnosti bez souvislosti s léčbou. Patrné může být zlepšení hybnosti spánkem (Růžička E. et al. 2000). Paradoxní kineze označuje fenomén, kdy silná pozitivní emoce může i při jinak výrazně postižené chůzi vést k náhlému až překvapivému zlepšení.

4.1.9. Non-motorické poruchy

Vedle motorických projevů se v průběhu onemocnění vyskytuje i řada dalších tzv. non-motorických příznaků, které mohou nemocného často obtěžovat více než vlastní motorické symptomy a bývají poddiagnostikovány. Některé nemotorické příznaky jako je deprese, zácpa, bolest, urogenitální problémy a poruchy spánku, lze zlepšit dostupnou léčbou, většina ostatních je však obtížně ovlivnitelná. Non-motorické příznaky PN jsou patrně důsledkem neuronální degenerace rozsáhlých cerebrálních oblastí, přesný

patofyziologický podklad však většinou není znám. Zahrnují postižení mentálních funkcí, senzorycké či senzitivní dysfunkce, autonomní poruchy a poruchy spánku. Mohou se objevit kdykoliv v průběhu PN. Některé (hyposmie, zácpa, deprese a porucha chování v REM spánku) mohou předcházet motorickým projevům PN, jiné (kognitivní symptomy jako halucinace nebo demence) se rozvíjejí až v pozdním stadiu PN (Chaudhuri K.R. et al. 2006).

Poruchy mentálních funkcí a nálady

Častým příznakem je deprese, která se vyskytuje přibližně u 46 % pacientů s PN (Tom T. a Cummings J.L. 1998) a vede k narušení kvality života pacientů (Schrag A. 2006). Asi u 30 % případů předchází deprese rozvoji motorických symptomů. Může být přítomna i úzkost, anhedonie či apatie. Poruchy nálady a deprese bývají výraznější v OFF stavu či při vyhasínání účinku dávky dopaminergní léčby (wearing off).

Kognitivní dysfunkce se v různé tíži vyskytuje až u 70 % pacientů s PN. Demence je popisována u 24 až 31% nemocných (Aarsland D. et al. 2005), obvykle postihuje pacienty v pozdních stádiích onemocnění, starší 65 let. Nejčastěji je přítomna bradyfrenie (zpomalení myšlenkových procesů), poruchy paměti (zejména vybavování), porucha pozornosti, percepční/prostorová dysfunkce zraku a dysexekutivní syndrom.

Rozvoj psychotických komplikací je obvykle vázán na pozdní stadium onemocnění a bývá obvykle spojen s nežádoucími účinky antiparkinsonské medikace. Zrakové halucinace jsou udávány až u 40 % pacientů, častěji se objevují za zhoršených světelných podmínek, při usínání či probouzení (Chaudhuri K.R. et al. 2006).

Senzorycké a senzitivní dysfunkce

Mezi časté senzorycké dysfunkce se řadí porucha čichu (hyposmie či anosmie) a někdy i chuti, které většinou předchází motorické příznaky (Doty R.L. 2007). Hyposmie se vyskytuje až u 90 % pacientů s PN (Xiao Q. et al. 2014), kteří si tohoto příznaku nemusí být ani vědomi. Podkladem je pravděpodobně degenerace předního čichového jádra a olfaktorického bulbu. Hyposmie je zvažována i jako jeden z potenciálních markerů identifikujících osoby ohrožené rozvojem PN (Xiao Q. et al. 2014).

Porucha vizu je u pacientů s PN popisována u téměř 80% nemocných (Sauerbier A. a Chaudhuri K.R. 2013). Vizuální deficit u pacientů s PN dokumentují práce s vizuálními evokovanými potenciály (Bodis-Wollner I. a Yahr M.D. 1978) či studie zaměřené na hodnocení časoprostorové kontrastní citlivosti (Bulens C. et al. 1986). Jsou popisovány

poruchy rozlišování barev, nesprávné zrakově-prostorové vnímání, ale i snížená frekvence mrkání, blefarospasmus, abnormální oční pohyby, diplopie, poruchy zorného pole, zrakové iluze či halucinace (Sauerbier A. a Chaudhuri K.R. 2013). Porušené zrakové vnímání je rovněž dáváno do souvislosti s rozvojem FoG a festinacemi, které jsou silně ovlivněny vizuální stimulací (Mestre D. et al. 1992).

Somatosenzorický deficit byl rovněž dokumentován u PN. Poruchy propiocepce ovlivňují udržování rovnováhy (Vaugoyeau M. et al. 2007, Boonstra T.A. et al. 2008) a vnímání pohybu, (Keijsers N. et al. 2005), předpokládá se i vliv na typické flekční držení těla u pacientů s PN. Proprioceptivní deficit či chybné zpracování senzorických informací patrně hraje roli i v patofyziologii FoG (Tan T. et al. 2011, Martens K.A.E. a Almeida Q.J. 2012, Martens K.A.E. et al. 2013). Dále se mohou vyskytovat parestezie či bolesti, které jsou často spojeny s příznaky rigidity.

Autonomní poruchy

Autonomní dysfunkce se mohou objevovat již v časných stádiích onemocnění a zahrnují širokou paletu příznaků od hypersalivace, nadměrného pocení, seborrhoey, nauzey, poruch mikce (urgence, nykturie, polakisurie) a defekace (obstipace), sexuální dysfunkce po ortostatickou hypotenzi, která může být potencovaná i léčbou (Chaudhuri K.R. et al. 2006).

Poruchy spánku

Narušení spánku je přítomno prakticky u všech pacientů s PN. Příčiny jsou multifaktoriální, ale pravděpodobně se podílí degenerace centrálních regulačních center spánku v mozkovém kmeni a thalamokortikálních spojů. Vedle abnormalit v primární architektuře spánku, mohou mít sekundárně vliv i ostatní příznaky motorické (těžká noční ztuhlost a rigidita) či nemotorické (nykturie atd.). Asi u třetiny pacientů s PN je přítomna porucha chování v REM spánku (RBD), která může předcházet rozvoji motorických příznaků (Chaudhuri K.R. et al. 2006). Dále se objevuje syndrom neklidných nohou, periodické pohyby dolních končetin ve spánku, poruchy dýchání ve spánku (obstrukční spánkovou apnoe, která nemusí souviset s obezitou), insomnie či naopak nadměrná denní spavost včetně rychlého usínání (mikrospánky), které mohou být dalšími skrytými příčinami zvýšené morbiditativy u pacientů s PN.

4.1.10. Diagnostika PN

V praxi se užívají klinická kritéria ke stanovení diagnózy PN, založená na anamnéze a cíleném neurologickém vyšetření. Zásadní je chronicko-progresivní průběh a přítomnost bradykineze společně s nejméně jedním dalším hlavním motorickým příznakem (rigidita, třes, posturální nestabilita). Nesmí být přítomna absolutní vylučovací kritéria (která diagnózu PN přímo vylučují), dále se posuzují tzv. red flags (atypické příznaky, které musí být vyváženy dalšími podpůrnými kritérii pro umožnění diagnózy PN) a podpůrná kritéria (příznaky, které zvyšují spolehlivost diagnózy PN). Dle úrovně jistoty lze stanovit pravděpodobnou diagnózu PN či PN klinicky prokázanou (Postuma R.B. et al. 2015). Definitivní diagnóza PN může být ověřena post mortem na základě histopatologického nálezu, který potvrdí 75-95% klinicky stanovené PN (Hughes A.J. et al. 1992, Postuma R.B. et al. 2015).

Při nejasné odpovídatosti na levodopu či agonistu dopaminu je vhodné ověřit odpovídatost podáváním dostatečné, postupně navyšované dávky L-dopy (750-1000 mg), užívané minimálně po dobu 1 měsíce (Růžička. E. 2006).

Složitě je zejména odlišení atypických parkinsonských syndromů (multisystémová atrofie, progresivní supranukleární obrna), především v úvodu onemocnění.

V případech podezření na sekundární parkinsonský syndrom je vhodné doplnění dalších pomocných vyšetření, cílených na konkrétní předpokládanou příčinu.

4.1.11. Léčba

V současné době je terapie PN pouze symptomatická. Cílem léčby je zmírnit klinické příznaky, zlepšit funkční stav a kvalitu života nemocného. Základem léčby je farmakoterapie, kterou lze kombinovat s neurochirurgickými metodami, doplnit logopedií, cílenou rehabilitací a psychosociální podporou.

4.1.12. Farmakoterapie

Anticholinergika (biperiden, benztropin, procyklidin, trihexyphenidyl, aj.) jsou léky rostlinného původu s anticholinergním účinkem, které byly používány v léčbě PN již v polovině 19. století a do objevení levodopy (l-DOPA) byly jediným alespoň částečně účinným lékem. V současné době se používají minimálně, například k zmírnění třesu přetrvávajícího i přes adekvátní terapii l-DOPA u mladých, jinak nerizikových pacientů. Limitací užití jsou nežádoucí účinky, podmíněné periferním parasymptolytickým efektem (poruchy akomodace, gastrointestinální obtíže, vazodilatace, tachykardie) a

centralním působením (poruchy paměti, zmatenost, psychotické projevy). Nedoporučují se proto u osob starších 65 let či při známkách kognitivního deficitu (Růžička. E. 2006).

Zásadní v léčbě PN byl objev l-DOPA (l-3,4-dihydroxyfenylalaninu), prekursoru dopaminu schopného přestupu přes hematoencefalickou bariéru. L-DOPA je základním a stále nejúčinnějším lékem v terapii PN (Růžička. E. 2006, Kakkar A.K. a Dahiya N. 2015). K udržení vyrovnaného efektu je obvykle denní dávka podávána rozděleně na 3 či více částí. Po přestupu přes hematoencefalickou bariéru je v CNS katalytickým působením DOPA-dekarboxylázy přeměněna l-DOPA na dopamin. Působením extracerebrální dekarboxylázy může být část l-DOPA přeměněna ještě před přestupem, proto se v komerčních přípravcích preventivně kombinuje s inhibítorem tohoto enzymu k omezení periferních nežádoucích účinků (nevolnost, hypotenze, bradykardie). Mezi další nežádoucí účinky l-DOPA patří rozvoj pozdních motorických komplikací včetně fenoménu wearing OFF, dyskinezií a ON-OFF fluktuací, může se objevit zmatenost, halucinace či poruchy spánku (Kakkar A.K. a Dahiya N. 2015).

Agonisté dopaminu (ergotové alkaloidy: bromokriptin, dihydroergokriptin; non-ergotové deriváty: pramipexol, ropinirol) na rozdíl od l-DOPY nevyžadují enzymatickou aktivaci, mají delší trvání účinku a působí relativně méně nežádoucích účinků s ohledem na vyšší selektivitu k receptorům ve striátu (Kakkar A.K. a Dahiya N. 2015). Jsou však rizikovější zejména pro starší pacienty a pacienty s kognitivním deficitem stran rozvoje psychotických komplikací. Vedle halucinací a zmatenosti je jejich užívání spojeno se zvýšeným výskytem poruch kontroly impulzů včetně patologického hráčství, nakupování, stravování a hypersexuality, mohou také působit nevolnost, ospalost či ortostatickou hypotenzi (Kakkar A.K. a Dahiya N. 2015). I přes nižší účinnost jsou považovány za lék 1. volby u nerizikových skupin (mladší pacienti bez kognitivního deficitu či anamnézy psychotické epizody) pro předpokládaný neuroprotektivní účinek a prokázané oddálení rozvoje pozdních hybných komplikací. Pacienti na terapii dopaminovými agonisty ergotového typu by měli být pravidelně kontrolováni s ohledem na zvýšené riziko polékových změn vaziva (kardiální, pleuropulmonální či retroperitoneální fibróza) (Růžička E. a Rektor I. 2004).

Inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT) se užívají k prodloužení účinku l-DOPY a zvýšení centrální biologické dostupnosti, jelikož blokují její periferní degradaci. Jsou indikovány jako doplňková medikace k l-DOPA u pacientů s

fluktuacemi hybnosti. Přednostně je užíván etakapon, který nemá závažné nežádoucí centrální účinky a lze jej podávat i jinak relativně rizikovým pacientům. U tolkaponu je popisována vyšší hepatotoxicita (Kakkar A.K. a Dahiya N. 2015).

Inhibitory monoaminoxidázy typu B (MAO-B) (selegilin, rasagilin) se používají v monoterapii v úvodu onemocnění při minimálním funkčním deficitu. Mají pouze menší symptomatický účinek a sporný neuroprotektivní efekt.

Dalším užívaným preparátem je amantadin, který patří mezi antagonisty glutamátových receptorů. Primárně byl lékem proti chřipce s náhodně zjištěnou účinností u PN. Amantadin moduluje uvolňování dopaminu z dopaminergních zakončení ve striatu, má anticholinergní vlastnosti a blokuje glutamátové NMDA receptory (Kakkar A.K. a Dahiya N. 2015). Má mírný symptomatický účinek v časně fázi onemocnění a snižuje motorické fluktuace u pacientů s pokročilým onemocněním. Díky dostupnosti v infuzní podobě je lékem volby při neschopnosti pacienta přijímat per os. Většinou se dobře snáší, míra anticholinergních vedlejších účinků závisí na velikosti dávky. V kombinaci s l-DOPA či jinými antiparkinsoniky v pokročilých stadiích PN však významně zvyšuje riziko psychotické produkce (Růžička. E. 2006).

4.1.13. Neurochirurgické metody

Stereotaktické neurochirurgické zákroky umožňují malé, přesně cílené zásahy v mozkové tkáni. Zpočátku byly u PN užívány lezionální výkony (termoléze), kdy je řízeně provedena destrukce malé oblasti nervové tkáně. Postupně tuto metodu nahradila hluboká mozková stimulace (DBS; z angl. deep brain stimulation). Neuromodulační účinky DBS spočívají v lokální chronické elektrické stimulaci cílových struktur mozku pomocí stereotakticky zavedených mikroelektrod, opatřených obvykle více kontakty. Metoda je reverzibilní a umožňuje průběžnou úpravu stimulačních parametrů dle klinického stavu, případně i změnu aktivního kontaktu na elektrodě. Zdrojem energie systému je malý programovatelný neurostimulátor, umístěný subkutánně v druhé době obvykle pod klíční kost. Stimulátor je propojen podkožně vedenými kabely s intracerebrálními elektrodami (Wichmann T. a DeLong M.R. 2011).

První použití permanentně zavedeného stimulačního systému CNS u lidí bylo dokumentováno v polovině minulého století u starší ženy s anorexií a depresí při pokročilé PN, které J.L.Pool implantoval elektrody do nucleus caudatus (Pool J.L. 1954). Metoda byla dále užívána jen zřídka, k rozvoji DBS došlo až v 80. letech díky

novým technologickým i medicínským poznatkům. Stimulace ventrálního intermediálního jádra thalamu (VIM) se osvědčila k redukci obtěžujícího třesu u PN, ačkoli efekt na ostatní motorické příznaky byl pouze omezený (Benabid A.-L. et al. 1987). Hlavním a nejužívanějším cílem DBS u PN je v současné době subthalamické jádro (STN), případně stimulace vnitřního palida (GPi), která je preferována při poruchách řeči, kognitivních funkcí či nálady (Miocinovic S. et al. 2013). Stimulace pedunclopontinního jádra (PPN) je zvažována při poruchách chůze, rezistentních na dopaminergní terapii a/nebo konvenční STN-DBS, ačkoli výsledky jsou zatím spíše kontroverzní (Golestanirad L. et al. 2016).

Vedle PN je DBS užívána k léčbě dystonie, esenciálního třesu, Tourettova syndromu, epilepsie, obsedantně kompulsivní poruchy, rezistentních depresí a je studována jako potenciální léčba u řady dalších onemocnění (Wichmann T. a DeLong M.R. 2011). I přes narůstající počet indikací DBS u neurologických i psychiatrických onemocnění, není stále jednoznačný přesný mechanismus účinku. Původně se předpokládalo, že vysokofrekvenční DBS inhibuje aktivitu neuronů v místě stimulace podobně jako lezionální výkony. Pozorovaná inhibice byla přisuzována aktivaci presynaptických inhibičních aferentů pomocí DBS. Později se prokázalo, že extracelulární elektrická stimulace zvyšuje výstup stimulovaného jádra aktivací neuronálních axonů, zatímco aktivita neuronů v místě elektrody je potlačena synaptickou inhibicí, účinek je tedy závislý na vzdálenosti od elektrody (Miocinovic S. et al. 2013). Výsledkem je ovlivnění nepravidelné patologické aktivity ze stimulačního cíle a její náhrada pravidelným vzorcem vyvolaným působením DBS, který se přenáší do okruhů bazálních ganglií a ovlivňuje tak i kortikální oblasti zapojené v přípravě a vykonání pohybu (Montgomery E. a Gale J.T. 2005). Vlastnosti elektrického pole, které působí na vybraný cíl, je možné měnit pomocí parametrů stimulace. Jedná se zejména o napětí nebo amplitudu elektrického signálu, frekvenci a šířku pulzu. Se vzrůstajícím napětím narůstá i vzdálenost, ve které jsou neurony ovlivněny. Obvykle se hodnoty pohybují mezi 1-3,6 V. Šířka pulzu (tj. doba stimulace cílové oblasti elektrickým pulsem) se nejčastěji pohybuje v rozmezí 60-90 μ s. Modulace šířky pulzu ovlivňuje aktivaci jednotlivých struktur nervové tkáně, neboť axony se aktivují menší šířkou než těla neuronů (Ranck Jr J.B. 1975). Frekvence odpovídá počtu elektrických pulzů za sekundu. Efekt na třes je popisován při frekvencích nad 100 Hz a klinické zlepšení

stoupá lineárně do 130 Hz, následně je zlepšení již menší a frekvence nad 200 Hz větší benefit již neposkytují. U PN se obvykle užívá vysokofrekvenční stimulace (130-185 Hz), v případech rozvoje výraznějších poruch chůze je zvažováno snížení frekvence STN-DBS na 60-80Hz (Moreau C. et al. 2008, Ricchi V. et al. 2012, Xie T. et al. 2015).

Efektivita DBS u pacientů s PN je závislá na řadě faktorů. Zásadní je zejména výběr vhodných kandidátů a zvážení stimulačního cíle, přesné umístění elektrod, nastavení stimulačních parametrů a zvládnutí nežádoucích účinků, odpovídající úprava medikace, a v neposlední řadě i edukace a technická podpora (Isaias I.U. a Tagliati M. 2008). Indikováni jsou nemocní s klinicky prokázanou PN, zachovanou dopaminergní odpovědí a zároveň s patrnými farmakoterapeuticky nezvládnutelnými invalidizujícími motorickými fluktuacemi či dyskinezemi. S ohledem na invazivitu výkonu jsou vyloučeni nemocní v celkově těžkém stavu, příliš rizikováni pro chirurgický výkon, pacienti s demencí, nekontrolovanou depresí, psychotickými projevy či strukturálními změnami bazálních ganglií (Růžička. E. 2006). Nezbytná je rovněž spolupráce pacienta a jeho realistická očekávání.

4.1.14. Infuzní systémy

Další možností léčby pozdních hybných komplikací, které jsou obtížně zvládnutelné p.o. medikací je kontinuální enterální podávání gelu obsahujícího L-DOPA v kombinaci s carbidopou (Duodopa). Benefit léčby lze ověřit podáváním přechodně cestou nasogastrické sondy před vlastním provedením perkutánní endoskopické gastrostomie. Účinná látka je plynule dodávána přímo do tenkého střeva, kde se vstřebává a následně přechází z krve přes hematoencefalickou bariéru do CNS (Nyholm D. 2012). Důležitou součástí terapie je péče o PEG a obsluha infuzní pumpy. V případě ukončení terapie je možné PEG zrušit a vrátit se k p.o. léčbě.

Kontinuální terapii umožňují i apomorfínové infúzní systémy. Jedná se o minimálně invazivní metodu spočívající v subkutánním podávání apomorfinu, patřícího mezi agonisty dopaminu, po aktivní dobu dne. Apomorfín je dodáván pomocí infúzní pumpy a katetru zakončeného drobnou jehlou zavedenou do podkoží na břicho. Indikace jsou podobné jako u DBS či Duodopy. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří tvorba podkožních rezistencí, kterým lze předcházet lokální péčí o místo vpichu, střídáním užitých míst a dodržováním správné techniky zavádění jehly. Dále je popisována sedace, nadměrná denní spavost, ortostatická hypotenze, nauzea, zmatenost či

halucinace, které jsou obvykle olivnitelné úpravou dávkování či nasazením odpovídající medikace. Apomorfín může zlepšovat i příznaky typu kamptokormie, které jsou jinou terapií obtížně ovlivnitelné (Mensikova K. et al. 2015).

4.1.15. Rehabilitace

Nedílnou součástí multidisciplinární léčebné péče o pacienty s PN jsou rovněž režimová opatření, rehabilitace, cvičení a pohybová reedukace. Cílem těchto postupů je návrat ztracených funkčních schopností, minimalizace sekundárních komplikací včetně aktivního potlačení některých příznaků (např. FoG) a tvorby náhradních stereotypů (Deane K. et al. 2001, Tomlinson C.L. et al. 2012). Fyzioterapie u PN se zaměřuje na zlepšení držení těla, funkce horních končetin, rovnováhy (a pádů), chůze, fyzické kapacity i celkové aktivity. Mezi užívané přístupy patří konvenční fyzioterapie (aktivní cvičení, pasivní protahování, metoda manželů Bobathových atd.), trénink na běžeckém pásu, tanec (tango) nebo tai chi. Možné je i využití cueingových (Deane K. et al. 2001, Lim I. et al. 2005) či kognitivních pohybových strategií. Okamžitý efekt zevních podnětů byl popsán na rychlost chůze, délku kroku, kadenci (Deane K. et al. 2001, Rubinstein T.C. et al. 2002, Lim I. et al. 2005) a ve větší či menší míře na i výskyt FoG (Zhao Y. et al. 2016, Tang L. et al. 2017, Barthel C. et al. 2018). Nepřímé srovnání neprokázalo rozdíly v účinnosti různých typů fyzioterapie. V krátkodobém horizontu (sledování < 3 měsíce) obecně vedla fyzioterapie zejména ke zlepšení rychlosti chůze, ale i k redukci FoG dle dotazníku FoG-Q, zlepšení stability dle testu funkčního dosahu a Bergovy škály rovnováhy, ale i skóre UPDRS (Tomlinson C.L. et al. 2012)

4.2. Intoxikace methanolem

Methanol jako nejjednodušší alkohol představuje vysoce toxickou bezbarvou kapalinu alkoholového zápachu. V malých množstvích se běžně vyskytuje v ovocných a zeleninových šťávách (12- 640 mg/l), víně či pivu (Hodson G. et al. 2017). Jeho množství u destilátů je přísně regulováno státními normami (Paine A. a Dayan A. 2001). Přirozená hladina methanolu v krvi je u lidí do 3 mg/l, hranice toxicity je však nízká. Při otravě typicky dochází k rozvoji metabolické acidózy společně s poruchami zraku a poškozením bazálních ganglií.

Methanol byl poprvé izolován Robertem Boylem v r. 1661 ve Velké Británii. Do roku 1890 se jeho požití objevovalo pouze výjimečně, a to i díky nedokonalému zpracování a silnému zápachu (Suit P. a Estes M.L. 1990). S rozvojem nových technologických postupů se podařilo produkovat čistý methanol a jeho využití jako náhrady dražšího ethanolu se významně rozšířilo (Suit P. a Estes M.L. 1990). Na počátku 20. století tak propukla první vlna masových otrav (USA 1904, Německo 1911, Rusko 1904, Maďarsko 1909 a další). Diagnostiku zkomplikovala minimální toxicita pro laboratorní zvířata, neboť byla příčina obtíží hledána jinde. Přesvědčivé důkazy o akutní toxicitě podal Reif [1923], který shrnul poznatky z hromadné otravy hamburských přístavních dělníků po konzumaci prakticky čistého methanolu v roce 1922. Toxický účinek následně potvrdily i pokusy na vyšších primátech, u kterých působí podobné obtíže jako u lidí, ačkoli variabilita příznaků bývá relativně vysoká.

4.2.1. Epidemiologie

Intoxikace methanolem je život ohrožující stav. Vyskytuje se izolovaně nebo v rámci skupinových či hromadných otrav, nejčastěji však v důsledku požití levných nelegálně vyráběných lihovin (Hovda K.E. et al. 2005, Paasma R. et al. 2007, Hassanian-Moghaddam H. et al. 2015). Otravy jsou popisovány po celém světě, častější jsou v rozvojových zemích (Zakharov S. et al. 2014c). Ve Spojených státech byla popsána celková prevalence intoxikace metanolem okolo 6,4 případů na 1 000 000 hospitalizací, průměrný věk intoxikovaných byl 38 ± 18 let, kdy až 44% případů požilo methanol při suicidálním pokusu (Kaewput W. et al. 2020). V Čechách se vyskytovaly převážně izolované případy až do hromadné otravy mezi roky 2012 a 2014, kdy se otrávil celkem 137 osob po konzumaci nelegálně pravených destilátů (Zakharov S. et al. 2014c, Zakharov S. et al. 2016a). Mortalita byla vysoká i přes intenzivní lékařskou péči a

odpovídající léčbu (Zakharov S. et al. 2014a, Zakharov S. et al. 2014b, Zakharov S. et al. 2015c, Zakharov S. et al. 2017b), pohybovala se okolo 21% hospitalizovaných, což je srovnatelné s hromadnými otravami metanolem v Estonsku v roce 2001 (23%) (Paasma R. et al. 2007, Paasma R. et al. 2009) či Norsku 2002-2004 (18%) (Hovda K.E. et al. 2005). Odlišné počty pacientů bez příznaků či naopak v kómatu při přijetí pravděpodobně souvisí s odlišným poměrem methanolu a ethanolu v požitých destilátech v jednotlivých zemích (50/50 ve většině českých vzorků, 20/80 v Norsku, 50/50 až 100/0 methanolu/ethanolu v Estonsku).

4.2.2. Klinické příznaky

Vstřebání methanolu po perorálním podání je rychlé a maximálních koncentrací v séru je dosaženo během 30–60 minut po požití. Minimální letální dávka požitého methanolu u dospělých je udávána okolo 1 mg / kg tělesné hmotnosti; toxicita samotného methanolu je však relativně nízká. Za hlavní toxické účinky u lidí jsou zodpovědné produkty biotransformace v játrech (formaldehyd a kyselina mravenčí) v kombinaci s metabolickou acidózou (Liesivuori J. 1991, Barceloux D.G. et al. 2002, Zakharov S. et al. 2015a). Závažnost klinických příznaků závisí také na množství současně požitého ethanolu, vzhledem ke kompetitivní inhibici v rámci metabolické dráhy (Zakharov S. et al. 2016b, Zakharov S. et al. 2017a).

Příznaky akutní intoxikace methanolem obvykle následují po pocitech počáteční nevolnosti. Hlavními stížnostmi bývají bolest hlavy, bolesti v epigastriu nebo zvracení. Po latentním období trvajícím 12–24 hodin se v některých případech mohou rozvíjet poruchy zraku, epileptické záchvaty nebo rychlé zhoršení s rozvojem poruch vědomí či náhlou smrtí (Barceloux D.G. et al. 2002, Hovda K.E. et al. 2005).

Pozdní neurologické následky se projevují u přeživších se zpožděním několika dní až týdnů od intoxikace (Bezďicek O. et al. 2014, Nurieva O. et al. 2016). Popsán byl parkinsonismus (Rietjens S. et al. 2014), pyramidové příznaky (Hageman G. et al. 1999), dystonie (LeWitt P.A. a Martin S.D. 1988, Davis L.E. a Adair J.C. 1999, Quartarone A. et al. 2000), porucha chůze (McLean D.R. et al. 1980, Mozaz M. et al. 1991, Davis L.E. a Adair J.C. 1999, Paasma R. et al. 2009) a rovnováhy (Ley C.O. a Gali F.G. 1983), dále i poruchy kognice, zahrnující exekutivní deficit a postižení paměti (Bezďicek O. et al. 2014, Bezďicek O. et al. 2017a).

4.2.3. Diagnostika

Biochemická analýza obvykle prokáže metabolickou acidózu, vyšší osmolární gap, zvýšenou hladinu $p\text{CO}_2$, vysokou hladinu sérového formiátu a laktátu (Zakharov S. et al. 2015a). Závažnost metabolické acidózy v době přijetí je považována za důležitý prognostický faktor (Hovda K.E. et al. 2005, Zakharov S. et al. 2014c, Zakharov S. et al. 2017b). Vysoké vstupní pH arteriální krve je obvykle spojeno s vyšší úmrtností i pravděpodobností poruchy zraku a/nebo CNS v rámci dlouhodobých následků u přeživších (Zakharov S. et al. 2014a, Vaneckova M. et al. 2015). Rovněž pro horší prognózu svědčí nález iniciálně negativní hladiny ethanolu v séru, nízké hladiny bikarbonátu a vysoká hodnota sérového formiátu (Zakharov S. et al. 2015c).

Typickým nálezem na zobrazovacích metodách je strukturální poškození bazálních ganglií s dominujícími lézemi putamin (Pelletier J. et al. 1992), která jsou obvykle postižena oboustranně symetricky, viz obrázek 2. Putaminální léze mohou být parciální, v těžkých případech však mohou mít podobu až kompletní hemoragické nekrózy (McLean D.R. et al. 1980, Pelletier J. et al. 1992, Glazer M. a Dross P. 1993, Vaneckova M. et al. 2015). Předpokládá se, že jejich podkladem je predilektivní akumulace kyseliny mravenčí lokálně dosahující vysokých koncentracích (Pelletier J. et al. 1992). Zvažován je i přímý toxický účinek formiátu, vedoucí k inhibici oxidázy cytochromu c (Sefidbakht S. et al. 2007). Kyselina mravenčí dle dalších hypotéz zvyšuje enzymatickou aktivitu dopa-B-hydroxylázy a narušuje tím dopaminergní dráhy (Finkelstein Y. a Vardi J. 2002). Snížení průtoku krve bazálními Rosenthalovými žilami v rámci sekundární hypotenze (Glazer M. a Dross P. 1993) může rovněž přispívat k postižení bazálních ganglií a optických nervů, které jsou vysoce citlivé na anoxii a metabolickou acidózu (Arora V. et al. 2007). Na poruše funkce optického nervu se též pravděpodobně podílí i sekundární myeloklastický účinek nahromaděné kyseliny mravenčí v této oblasti (Paasma R. et al. 2009).

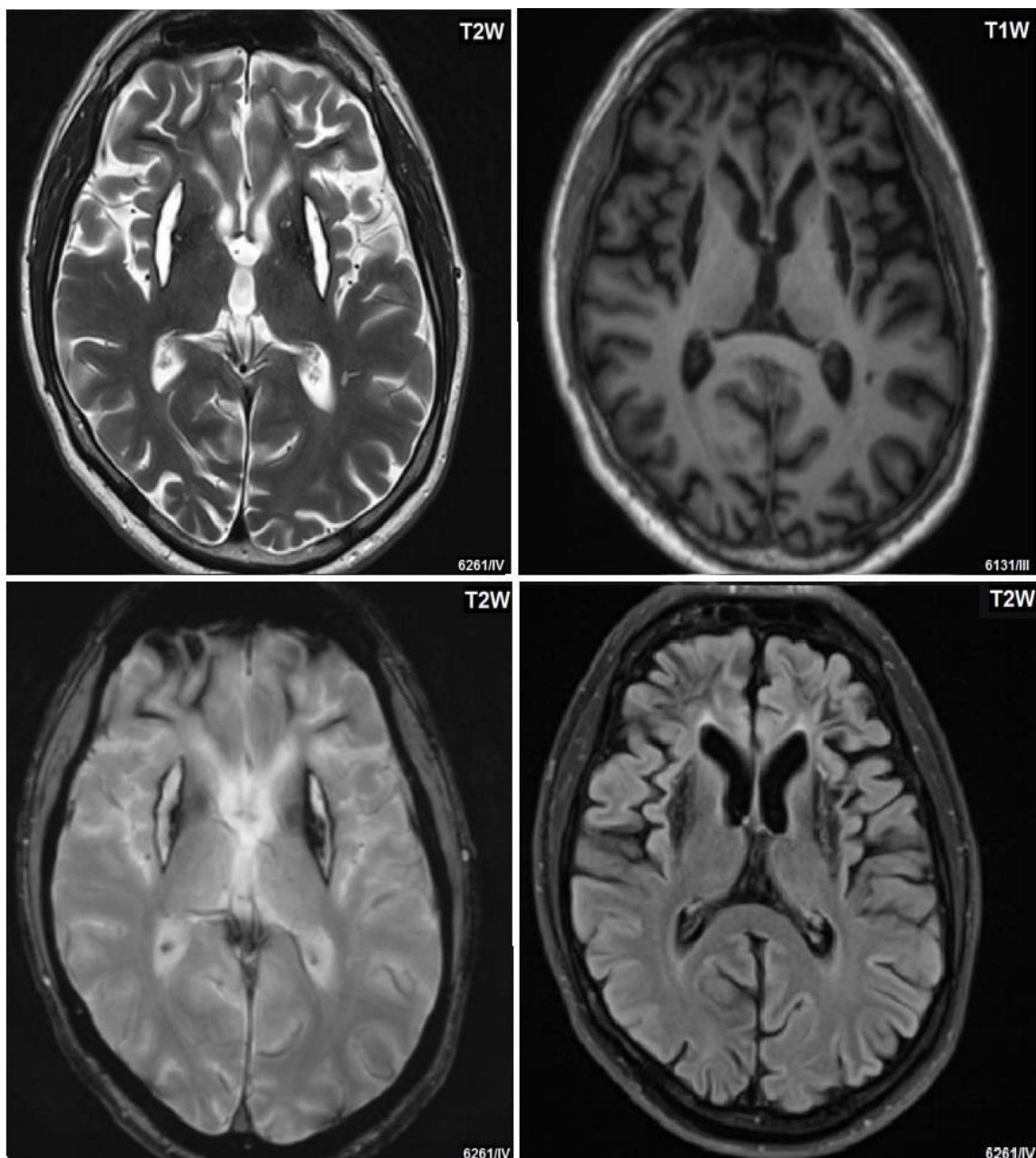
Mezi další postižené struktury patří méně časté léze nucleus caudatus, mozkového kmene, mozečku či subkortikální léze bílé hmoty (McLean D.R. et al. 1980, Pelletier J. et al. 1992, Glazer M. a Dross P. 1993, Gaul H.P. et al. 1995, Anderson C.A. et al. 1997).

4.2.1. Léčba

Základem léčby v akutním stadiu je inhibice alkohol dehydrogenázy (ADH) ethanolem nebo fomepizolem (Barceloux D.G. et al. 2002). Ethanol má oproti methanolu přibližně desetkrát vyšší afinitu k alkohol-dehydrogenáze (ADH) a při hladinách nad 22 mmol / l tak účinně blokuje přeměnu methanolu na formaldehyd. Afinita fomepizolu (4-methylpyrazol) k ADH je tisíckrát vyšší než afinita k ethanolu (Zakharov S. et al. 2015c). Podání fomepizolu je však limitováno jeho obtížnější dostupností. Výhodou terapie fomepizolem oproti ethanolu je naopak absence tlumivého efektu na CNS, snadnější podávání při jednoznačně definovaném dávkování, není nutná monitorace hladiny antidota v séru a je i nižší riziko poddávkování během dialýzy (Zakharov S. et al. 2014b, Zakharov S. et al. 2015c).

Pro úspěšnou léčbu akutní otravy methanolem je zásadní i včasná korekce acidemie. Při známkách metabolické acidózy je doporučeno intravenózní podání bikarbonátů jako pufru. Zahájení hemodialýzy je doporučeno, pokud je methanol v séru vyšší než 15,6 mmol /l, metabolická acidóza s pH 7,3 a nižší či se rozvíjející poruchy zraku (Zakharov S. et al. 2014b, Zakharov S. et al. 2014c).

Vhodné je též podávání kyseliny listové k doplnění endogenního množství folátu (Zakharov S. et al. 2014a).



Obrázek 2: MRI nález 39 letého muže po intoxikaci methanolem. Patrný bilaterální smíšené signály v T2WI jako korelát hemoragické nekrózy putamin, dále v bílé hmotě frontálně, a v menší míře okcipitálně.

MRI snímky byly zapůjčeny se svolením MR oddělení Radiodiagnostické kliniky VFN a LF1 UK.

B. VÝZKUMNÁ ČÁST

5. Studie 1: 3D vizuální cueing zkracuje fázi dvojí opory chůzového cyklu u pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou léčených DBS STN

5.1. Abstrakt

Úvod: Poruchy chůze se stávají jedním z hlavních terapeutických problémů v pozdním stadiu Parkinsonovy nemoci (PN) i přes léčbu dopaminergní medikací či hlubokou mozkovou stimulaci (DBS). Zevní podněty mohou pomoci překonat freezing chůze (FoG) a zlepšit některé parametry chůze.

Cíl: Vyhodnotit vliv 3D vizuálních podnětů a DBS na chůzi v PN skupině.

Metody: Do studie bylo zařazeno 35 pacientů s PN, léčených DBS subthalamického jádra (STN-DBS). Vyšetření chůze dokončilo 25 pacientů (5 žen; průměrný věk $58,9 \pm 6,3$) a 25 věkově a pohlavím vázaných kontrol. Chůze u 10 pacientů byla pro zhoršení ve stavu OFF prakticky nemožná. Tíže PN byla hodnocena pomocí škály Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) a škály Hoehnové a Yahra (HY). PN skupina vyplnila dotazník pádů Falls Efficiency Scale-International (FES-I) a dotazník hodnotící freezing při chůzi (FoG-Q). Chůze byla vyhodnocena v analytickém systému GaitRite, umístěném uprostřed vyšetřované dráhy, dlouhé 10 m. PN skupina byla vyšetřována bez dopaminergní medikace s vizuálními podněty a bez nich ve stavu zapnuté DBS (DBS ON) a vypnuté DBS (DBS OFF). Nastavení DBS bylo dvojitě zaslepené a provedeno v náhodném pořadí.

Výsledky: UPDRS bylo $21,9 \pm 9,5$ ve stavu DBS ON a $41,3 \pm 13,7$ ve stavu DBS OFF. HY bylo $2,5 \pm 0,6$, FES-I $12,4 \pm 4,1$ a FoG-Q $9,4 \pm 5,7$. Ve stavu DBS OFF byla chůze PN skupiny pomalejší s kratšími kroky, větší variabilitou délky kroku a delším trváním fáze dvojí opory ve srovnání se zdravými kontrolami. Ve stavu DBS ON se zvýšila rychlost chůze a prodloužila délka kroku. Fáze dvojí opory se zkrátila v přítomnosti 3D vizuálních podnětů a při DBS ON; kombinace cueingu a DBS byla ještě efektivnější.

Závěr: Cueing pomocí 3D vizuálních podnětů zkracuje fázi dvojí opory u pacientů s PN léčených DBS-STN. DBS je efektivnější v prodloužení délky kroku a zvýšení

rychlosti chůze. Uzavíráme, že 3D vizuální podněty mohou zlepšovat chůzi u pacientů s DBS.

5.2. Summary

Background: Gait disturbances have emerged as some of the main therapeutic concerns in late-stage Parkinson's disease (PD) treated with dopaminergic therapy and deep brain stimulation (DBS). External cues may help to overcome freezing of gait (FoG) and improve some of the gait parameters.

Aim: To evaluate the effect of 3D visual cues and DBS on gait in PD group.

Methods: We enrolled 35 PD patients treated with DBS of nucleus subthalamicus (STN-DBS). Twenty-five patients (5 females; mean age 58.9 ± 6.3) and 25 sex- and age-matched controls completed the gait examination. The gait in 10 patients deteriorated in OFF state. The severity of PD was evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn and Yahr (HY). The PD group filled the Falls Efficacy Scale-International (FES-I) and Freezing of Gait Questionnaire (FoG-Q). Gait was examined using the GaitRite Analysis System, placed in the middle of the 10 m marked path. The PD group was tested without dopaminergic medication with and without visual cueing together with the DBS switched ON and OFF. The setting of DBS was double-blind and performed in random order.

Results: The UPDRS was 21.9 ± 9.5 in DBS ON state and 41.3 ± 13.7 in DBS OFF state. HY was 2.5 ± 0.6 , FES-I 12.4 ± 4.1 and FoG-Q 9.4 ± 5.7 . In the DBS OFF state, PD group walked more slowly with shorter steps, had greater step length variability and longer duration of the double support phase compared to healthy controls. The walking speed and step length increased in the DBS ON state. The double support phase was reduced with 3D visual cueing and DBS; the combination of both cueing and DBS was even more effective.

Conclusion: Cueing with 3D visual stimuli shortens the double support phase in PD patients treated with DBS-STN. The DBS is more effective in prolonging step length and increasing gait speed. We conclude that 3D visual cueing can improve walking in patients with DBS.

5.3. Úvod

Lidé s pokročilou Parkinsonovou nemocí (PN) často trpí poruchami chůze, které mohou být částečně ovlivněny dopaminergní léčbou. Poruchy chůze jsou u PN charakterizovány hypokinezi s nižší rychlostí, zkrácenou délkou kroku při úzké bazi, menšími rotacemi trupu a sníženými souhyby paží (Morris M.E. et al. 1994b). U některých lidí s PN se může objevit také freezing chůze (FoG), což jsou krátká nepředvídatelná období neschopnosti volně zahájit chůzi nebo v ní pokračovat (Giladi N. et al. 2001b). FoG se rozvíjí zejména při odeznění efektu dopaminergní medikace nebo může být vyprovokován specifickými spouštěči včetně konkrétních motorických úkonů (např. otáčení), další faktory mohou být kognitivní (např. dvojí souběžný úkol), afektivní (např. ohrožující situace) či ze zevního prostředí (např. úzké dveře) (Giladi N. et al. 2001b, Nutt J.G. et al. 2011a).

Patofyziologie poruch chůze u PN je komplexní a zahrnuje zapojení mnoha struktur centrální motorické sítě. Předpokládá se, že porušený mechanismus vnitřních podnětů na podkladě dysfunkce bazálních ganglií vede k nevhodnému rozsahu a časování posloupnosti automatických pohybů (Morris M.E. et al. 1994b). S ohledem na ztrátu dopaminergních neuronů, reagují některé parametry chůze (rychlost, délka kroku) (Rochester L. et al. 2011) na dopaminergní léčbu, zatímco časové parametry (kadence, trvání kroku, švihové fáze a fáze dvojí opory) se zlepšují jen v malé míře (Curtze C. et al. 2015) či vůbec (Bryant M.S. et al. 2011).

Terapie invazivními metodami, jako je u PN hluboká mozková stimulace (DBS) subthalamického jádra (STN-DBS), je účinná ve zmírnění invalidizujících motorických komplikací (Krack P. et al. 2003, Vercruyse S. et al. 2014b). Léčba může zlepšovat držení těla, posturální kontrolu a parametry chůze, které před operací odpovídaly na levodopu (Faist M. et al. 2001, Pötter-Nerger M. a Volkmann J. 2013). STN-DBS může rovněž zmírňovat FoG při vysazené medikaci (Ferraye M. et al. 2008, Niu L. et al. 2012, Rochester L. et al. 2012a, Vercruyse S. et al. 2014b). Efekt DBS na posturální stabilitu a chůzi se, nicméně, vytrácí v čase (Fasano A. et al. 2010, Castrioto A. et al. 2011, Rizzone M.G. et al. 2014) a dlouhodobý účinek STN-DBS na FoG při optimální dopaminergní medikaci je diskutabilní (Kim R. et al. 2019). U značného počtu pacientů s PN bylo dokumentováno pooperační zhoršení chůze v návaznosti na implantaci STN-DBS (Krack P. et al. 2003, Rodriguez-Oroz M.C. et al. 2005, Ferraye M. et al. 2008,

van Nuenen B.F. et al. 2008, Castrioto A. et al. 2011) se zvýšeným rizikem pádů, zhoršenou dynamickou posturální kontrolou (Krack P. et al. 2003, Rodriguez-Oroz M.C. et al. 2005, Liang G.S. et al. 2006, Ferraye M. et al. 2008, van Nuenen B.F. et al. 2008, Castrioto A. et al. 2011) či dokonce novým rozvojem FoG (Ferraye M. et al. 2008, Vercruyssen S. et al. 2014b, Mei S. et al. 2019).

Někteří pacienti s PN užívají k překonání FoG rozličné strategie, které jsou založeny na konkrétních vnitřních nebo vnějších podnětech, usnadňujících zahájení chůze nebo její udržování. Patří mezi ně například překračování překážek, modifikace chůzového vzorce chůze nebo použití alternativních metod lokomoce, jako jsou jízda na kole nebo bruslení (Snijders A.H. et al. 2012b, Janssen S. et al. 2016, Nonnekes J. et al. 2019). Užití vnějších podnětů (tzv. cueing) je obvykle méně náročné na pozornost. Přesný mechanismus účinnosti cueingu není jednoznačný, existuje však několik rozumných vysvětlení, např. že zapojení vědomého chování obchází části bazálních ganglií, mechanismy pomáhají filtrování informací (Hallett M. 2008) nebo optický tok kompenzuje senzorický deficit (Almeida Q. et al. 2005, Vitorio R. et al. 2014).

Byl dokumentován okamžitý účinek vnějších podnětů na rychlost chůze, délku kroku a frekvenci kroků u pacientů s PN (Deane K. et al. 2001, Rubinstein T.C. et al. 2002, Lim I. et al. 2005). V poslední době byla rovněž představena řada přenosných zařízení s menším (Zhao Y. et al. 2016) či větším efektem na FoG (Tang L. et al. 2017, Barthel C. et al. 2018). Kazuistiky naznačují, že 3D vizuální podněty mohou být ve zmírnění FoG účinnější než podněty 2D (Snijders A.H. et al. 2012b, Janssen S. et al. 2016); ačkoli detailní studie nejsou k dispozici.

Naším cílem bylo vyhodnotit účinek 3D vizuálních podnětů a STN-DBS na chůzi u pacientů s pokročilou PN. Předpokládali jsme, že 3D vizuální podněty sníží především frekvenci a závažnost FoG, zatímco STN-DBS bude pravděpodobně výrazněji ovlivňovat dopa-responsivní parametry chůze (tj. rychlost, délka kroku). Mechanismy účinku obou metod jsou odlišné a jejich přínos se může doplňovat. Obě metody jsou dobře zavedené, přesto nebyla doposud provedena podrobnější analýza přesného účinku vizuálních podnětů na parametry chůze v nativním stavu (DBS OFF) ve srovnání se změnami způsobenými DBS.

5.4. Pacienti a metody

5.4.1. Participanti

Vyšetřili jsme 35 pacientů s PN (6 žen; průměrný věk $60,6 \pm 6,3$, doba trvání onemocnění $17,8 \pm 4,5$ let) bez známek demence, kteří byli léčeni dopaminergní medikací společně s STN-DBS. Vylučovací kritéria zahrnovala vedle demence jakýkoli jiný neurologický deficit nebo jiné onemocnění, které by mohlo ovlivňovat chůzi. Závažnost PN byla hodnocena pomocí škály Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) a škály Hoehnové a Yahra (HY). Vyšetřovaní vyplnili zkrácenou verzi Falls Efficiency Scale-International (FES-I, skóre v rozmezí 7-28) a dotazník hodnotící freezing chůze (FoG-Q). Finální PN skupina zahrnovala 25 účastníků (5 žen; průměrný věk $58,9 \pm 6,3$), kteří dokončili celý protokol studie. Deset pacientů s PN nebylo schopno dokončit vyšetření chůze pro neschopnost chodit samostatně po vypnutí DBS. Podrobné informace o PN skupině jsou shrnuty v tabulce 1.

Dvacet pět zdravých věkově a pohlavím vázaných kontrol bylo vyšetřeno k prorovnění chůze (5 žen; průměr ve věku $59,1 \pm 6,2$ roku).

Studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (86/16 VES 2017 AZV-VFN) a byla v souladu s Helsinskou deklarací. Od všech účastníků byl získán písemný informovaný souhlas.

5.4.1. Vyšetření a experimentální protokol

Chůze byla testována pomocí analytického systému GaitRite; koberec dlouhý 4,9 m, citlivý na tlak, byl umístěn doprostřed vyznačené 10 m dráhy. PN skupina a zdravé kontroly dostali instrukce, aby užíli pohodlnou obuv a přešli přes podložku svojí preferovanou pohodlnou rychlostí.

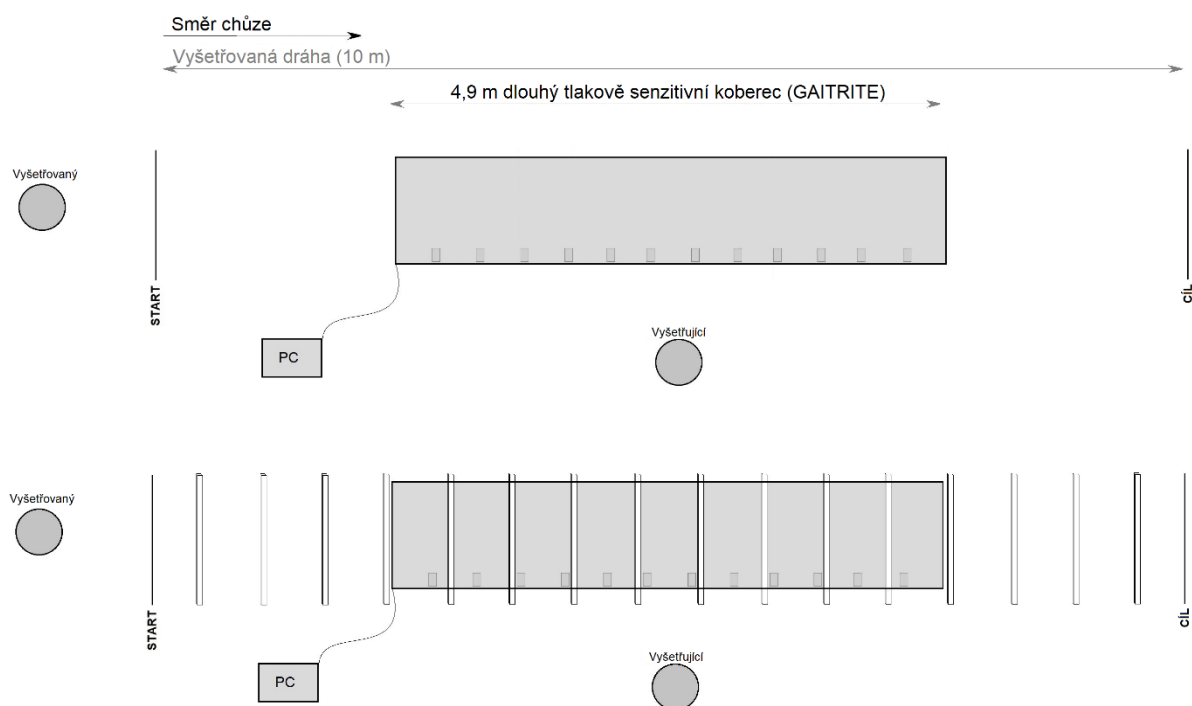
Jako vizuální podněty během chůze sloužilo 16 dřevěných hranolů o rozměrech $2 \times 2 \times 100$ cm, umístěných ve vzdálenosti 60 cm (34) na dráze, kolmo ke směru chůze. Schéma vyšetřované dráhy je uvedeno na obrázku 3.

Tabulka 1: Charakteristika PN skupiny

	Kompletní vyšetření (n=25)		Neschopni dokončit (n=10)	
	Průměr ±SO	(min-max)	Průměr ±SO	(min-max)
Věk (roky)	58,9 ± 6,3	(50 - 73)	65,0 ± 4,1	(58 - 72)
Trvání nemoci (roky)	18,0 ± 4,9	(10 - 31)	17,5 ± 3,8	(12 - 24)
Délka léčby DBS (roky)	4,8 ± 3,7	(0,7 - 15)	14 ± 3,9	(10 - 23)
Ekvivalent l-DOPA (mg)	995,2 ± 402,2	(399 - 1896)	1500 ± 829,8	(399 - 3171)
TEED (mA2.Ω.Hz.ms)	100,3 ± 63,7	(13,3 - 222,1)	112 ± 48,8	(40,0 - 196,0)
UPDRS I (rozmezí 0-16)	1,3 ± 1,5	(0 - 5)	1,3 ± 1,0	(0 - 3)
UPDRS II (rozmezí 0-52)	10,0 ± 5,6	(1 - 21)	17,8 ± 4,9	(12 - 31)
UPDRS III ON (rozmezí 0-56)	21,9 ± 9,5	(7 - 43)	32,2 ± 12,3	(18 - 56)
UPDRS III OFF (rozmezí 0-56)	41,3 ± 13,7	(12 - 66)	62,7 ± 7,8	(54 - 79)
Hoehn a Yahr (rozmezí 1-5)	2,5 ± 0,6	(1,5 - 4)	3,2 ± 0,6	(2,5 - 4)
FoG-Q (rozmezí 0-24)	9,4 ± 5,7	(1 - 24)	15,0 ± 2,3	(12 - 20)
FES-I (rozmezí 7-28)	12,4 ± 4,1	(7 - 22)	17,1 ± 6,5	(8 - 28)

DBS, hluboká mozková stimulace; Ekvivalent l-DOPA, dávka odpovídající levodopě; TEED, celková dodaná elektrická energie; UPDRS, Jednotná stupnice hodnocení Parkinsonovy nemoci; FoG-Q, Dotazník hodnotící zamrznutí (FoG) při chůzi; FES-I, dotazník pádů Falls-Efficacy Scale; Kompletní vyšetření, 25 pacientů s PN, kteří dokončili vyšetření; Neschopni dokončit, 10 pacientů s PN, kteří nebyli schopni dokončit vyšetření kvůli zhoršení chůze ve stavu DBS OFF.

Obrázek 3: Schéma vyšetřované dráhy bez (horní) a včetně 3 D vizuálních podnětů (dolní).



Vyznačená vyšetřovaná dráha byla dlouhá 10 m, uprostřed byl umístěn koberec 4,9 m, citlivý na tlak (GaitRite). K vizuálnímu cueingu bylo užito 16 dřevěných hranolů o rozměrech 2 x 2 x 100 cm, rozložených kolmo na směr chůze s jednotlivými rozestupy 60 cm. PC; počítač připojený k systému GaitRite, který zaznamenával data z každého testu chůze.

Vyšetření chůze ve skupině PN bylo provedeno ve stavu OFF při vysazené medikaci s posledním užitím agonistů dopaminu 72 hodin a levodopy naposledy 12 hodin před testováním. Vyšetření v PN skupině proběhlo ve 4 stavech: (i) s vypnutým STN-DBS (DBS OFF) bez cueing, (ii) DBS OFF s vizuálními podněty, (iii) se zapnutou STN-DBS (DBS ON) bez cueing, (iv) DBS ON s cueingem. Chůze s vizuálními podněty vždy následovala po vyšetření prosté chůze bez cueingu. Nastavení DBS bylo dvojitě zaslepené a mělo náhodné pořadí. Vyšetření chůze proběhla s minimálním odstupem 90 minut od změny nastavení DBS, v mezidobí byli pacienti vyzváni k odpočinku. Testy chůze byly v každém stavu opakovány dvakrát. Ve stavu DBS ON byly individuálně nastaveny optimální parametry se standardní frekvencí pulzů (130 Hz), napětím v rozmezí 1,0 až 4,1 V či proudem 1,2 až 3,0 mA a šířkou pulzu 60, 90 nebo 120 μ s.

U zdravých kontrol byla chůze testována pouze za dvou podmínek, s vizuálními podněty a bez nich.

5.4.2. Analýza dat

Počítačová analýza záznamů chůze byla provedena pomocí softwaru GaitRite. Sbírali jsme prostorové (délka a variabilita kroku; základní šířka) a časové charakteristiky (doba a variabilita kroku, doba dvojité podpory, rychlost chůze a kadence) chůze.

5.4.3. Statistika

Popisná statistika byla provedena za účelem hodnocení distribuce demografických dat, klinických proměných a parametrů chůze. Jelikož 10 pacientů nebylo schopno dokončit vyšetření chůze ve stavu DBS OFF, nebyla jejich data zahrnuta do závěrečné analýzy. Parametry chůze byly vypočteny jako aritmetický průměr výsledků ze dvou pokusů v každém stavu. Počet testovaných osob a normální rozdělení reziduí v použitých modelech opravňovalo použití parametrických testů. K vyloučení vlivu odlišné výšky jsme použili testy opakovaných měření analýzy kovariance (ANCOVA) zohledňující onemocnění, korigované na délku nohy k porovnání rozdílů v parametrech chůze mezi PN skupinou a kontrolami, pro vyhodnocení jednotlivých rozdílů pak p-hodnoty z testu Tukey HSD. Párový T-test byl užit k hodnocení některých parametrů v PN skupině. Bonferroniho korekce pro vícenásobné srovnání byla provedena pro 8 nezávislých testů. Statistická analýza dat byla zpracována v softwarovém systému STATISTICA, verze 12.0. (statsoft.com).

5.5. Výsledky

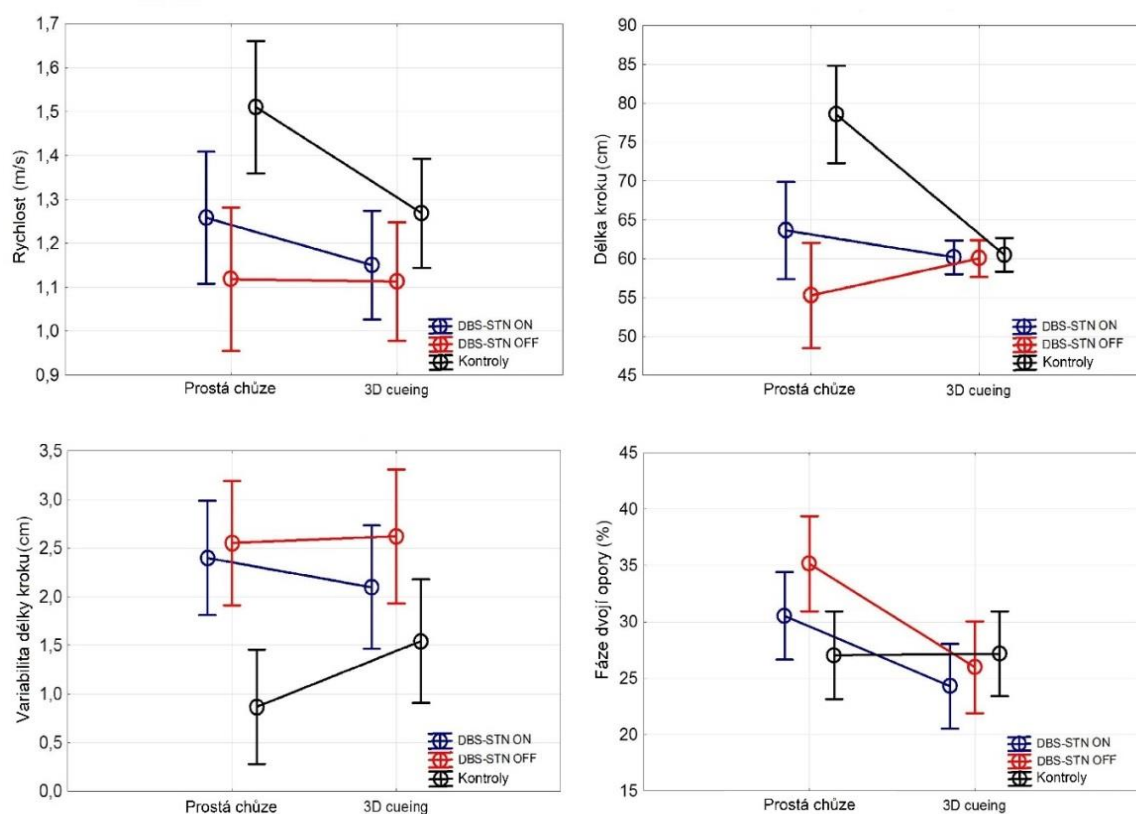
Většina PN skupiny (23 z 25) iniciálně referovala strach z pádu dle dotazníku FES-I. Dvacet pacientů s PN připustilo výskyt FoG alespoň jednou za měsíc podle FoG-Q. I přesto se na vyšetřované dráze vyskytl FoG během pohodlné chůze ve stavu DBS OFF pouze u 3 z nich; účinek 3D vizuálního cueingu ani DBS tedy nebyl významný.

V PN skupině byla chůze ve stavu DBS OFF výrazně pomalejší ($p = 0,00044$, $F(1,47) = 14,276$, $\eta^2 = 0,23$) s kratšími kroky ($p = 0,000002$, $F(1,47) = 28,86$, $\eta^2 = 0,380$), větší variabilitou délky kroku ($p = 0,002$, $F(1,47) = 10,61$, $\eta^2 = 0,184$) a delším trváním fáze dvojí opory ($p = 0,025$, $F(1,47) = 5,36$, $\eta^2 = 0,102$) ve srovnání se zdravými kontrolami. Nebyl patrný rozdíl v kadenci, trvání kroku ani šíři base.

Rychlost chůze ($p = 0,000168$, $F(1,23) = 3,49$, $\eta^2 = 0,132$) se zvýšila a prodloužila se délka kroku ($p = 0,000164$, $F(1,23) = 3,90$, $\eta^2 = 0,145$) ve stavu DBS ON oproti DBS OFF, oba parametry však zůstaly prakticky beze změny při 3D vizuálním cueingu.

V PN skupině se významně zkrátila fáze dvojí opory ($F(1,23) = 1,02$, $\eta^2 = 0,042$) během chůze s 3D vizuálními podněty ($p = 0,000164$, test Tukey HSD) i ve stavu DBS ON ($p = 0,000165$, Tukey HSD test) oproti DBS OFF; rozdíl v redukci fáze dvojí opory byl však významně větší při užití vizuálního cueingu v porovnání s DBS ON ($p = 0,0095$, $t(24) = 2,8$). Variabilita délky kroku v PN skupině nebyla významně ovlivněna ani 3D cueingem, ani DBS. Parametry chůze viz obrázek 4 a tabulka 2.

Deset z iniciálně zařazených pacientů nebylo schopno dokončit vyšetření chůze ve stavu DBS OFF vzhledem k neschopnosti samostatné chůze. Tito pacienti byli významně starší, s delším trváním PN a těžším postižením. Měli rovněž vyšší skóre ve FES-I i FoG-Q; podrobné charakteristiky viz tabulka 1.



Obrázek 4: Porovnání účinku 3D vizuálního cueingu a DBS na chůzi.

ANCOVA zohledňující onemocnění, korigovaná na délku nohy. PN, Parkinsonova nemoc; DBS OFF, PN skupina s vypnutou hlubokou stimulací mozku; DBS ON, PN skupina se zapnutou hlubokou stimulací mozku; prostá chůze, pohodlná chůze bez dalších podnětů; 3D cueing, chůze s přítomností 3D vizuálních podnětů (cueing).

Tabulka 2. Časoprostorové parametry chůze u pacientů s PN a zdravých kontrol.

	DBS OFF	DBS ON	Vizuální cueing (DBS OFF)	Vizuální cueing (DBS ON)	Kontroly#
Rychlost (m/s)	1,09 ±0,38	1,25 ±0,33 (p < 0,001)*	1,09 ±0,35 (p = 1,00)	1,12 ±0,28 (p = 0,70)	1,53 ±0,22 (p < 0,001)*
Kadence (step/min)	112,5 ±18,0	110,0 ±11,3 (p = 0,91)	103,5 ±28,1 (p = 0,10)	106,2 ±23,4 (p = 0,34)	110,3 ±12,0 (p = 0,33)
Trvání kroku (s)	0,55 ±0,09	0,55 ±0,06 (p = 1,00)	0,67 ±0,41 (p = 0,08)	0,61 ±0,24 (p = 0,52)	0,80 ±1,24 (p = 0,41)
Délka kroku (cm)	55,2 ±16,0	64,4 ±12,1 (p < 0,001)*	58,7 ±7,9 (p = 0,008)	59,8 ±2,2 (p < 0,001)*	74,2 ±7,4 (p < 0,001)*
Variabilita trvání kroku (s)	0,03 ±0,04	0,02 ±0,01 (p = 0,97)	0,06 ±0,19 (p = 0,46)	0,04 ±0,08 (p = 0,95)	0,37 ±1,76 (p = 0,44)
Variabilita délky kroku (cm)	2,1 ±1,3	2,0 ±0,9 (p = 0,83)	2,4 ±1,9 (p = 0,47)	2,1 ±1,4 (p = 0,98)	1,1 ±0,5 (p = 0,002)*
Šíře baze (cm)	10,7 ±3,3	9,5 ±2,9 (p = 0,06)	11,2 ±2,3 (p = 0,53)	9,7 ±3,1 (p = 0,14)	9,7 ±2,9 (p = 0,60)
Fáze dvojí opory (%)	34,6 ±10,6	30,2 ±5,8 (p < 0,001)*	25,3 ±10,9 (p < 0,001)*	24,3 ±4,3 (p < 0,001)*	28,1 ±3,7 (p = 0,025)

Udávány jsou průměrné hodnoty ze 2 měření ± SO (n = 25). Je užitá ANCOVA pro opakované měření, zohledněná pro onemocnění a korigovaná na délku nohy. Prezentované hodnoty p jsou post-hoc test Tukey HSD vůči stavu DBS OFF.

Kontroly vs. pacienti byly testovány odděleně jednofaktorovou ANCOVOU s korekcí na délku nohy

* významnost po Bonferroniho korekci pro vícenásobné testování

DBS OFF, pacienti s PN při vypnuté hluboké mozkové stimulaci

DBS ON, pacienti s PN při zapnuté hluboké mozkové stimulaci

5.6. Diskuse

Poruchy chůze se stávají jedním z hlavních terapeutických problémů v pozdním stadiu PN i přes léčbu včetně DBS, protože zhoršují pohyblivost, vedou k pádům a mají významný dopad na kvalitu života nemocných (10).

Subjektivní potíže s chůzí nebo rovnováhou včetně strachu z pádu referovala většina PN skupiny v této studii. V souladu s dřívějšími pracemi odhalila analýza chůze menší rychlost se zkrácenou délkou kroku, delším trváním fáze dvojí opory a vyšší variabilitou délky kroku PN skupiny ve srovnání se zdravými kontrolami (Morris S. et al. 2001, Nieuwboer A. et al. 2008, Roemmich R.T. et al. 2012). Oproti naší hypotéze jsme nepotvrdili významný vliv DBS ani vizuálního cueingu na FoG, pravděpodobně kvůli velmi malému počtu zachycených epizod FoG. Většina PN skupiny iniciálně sice udávala výskyt FoG v každodenním životě, ale jen velmi málo z nich vyvinulo FoG na vyšetřované dráze. Během vyšetření však nebyly použity konkrétní spouštěče, jako jsou otočky nebo průchod úzkým prostorem. Svou roli mohlo hrát rovněž větší soustředění při vyšetřování v laboratorních podmínkách. Také vyřazení 10 nejvíce postižených pacientů s PN, kteří nebyli schopni dokončit vyšetření, může být dalším vysvětlením.

Hlavním účinkem 3D vizuálních podnětů v PN skupině bylo výrazné snížení prodloužené fáze dvojí opory. Fáze dvojí opory představuje období chůzového cyklu, kdy jsou obě nohy v kontaktu se zemí, a umožňují tak větší kontrolu nad pohybem těžiště. Během této fáze mohou pacienti upravit případné výchyly (Williams D.S. a Martin A.E. 2019). Její delší trvání je přičítáno narušení dynamické rovnováhy (Bauby C.E. a Kuo A.D. 2000) a posturální kontroly (Hausdorff J.M. 2005). Se snížením rychlosti chůze se může trvání fáze dvojí opory prodlužovat, a to jak v čase, tak v procentech chůzového cyklu (Williams D.S. a Martin A.E. 2019). Nicméně, rychlost chůze PN skupiny zůstala v této studii nezměněná při 3D vizuálním cueingu na rozdíl od DBS. Proto předpokládáme, že 3D vizuální podněty zlepšily zejména stabilitu chůze s odpovídajícím zkrácením fáze dvojí opory. Účinek DBS na fázi dvojí opory byl také patrný, vizuální cueing byl však efektivnější.

Zevní podněty dle literatury zlepšují také rychlost, délku kroku a kadenci (Deane K. et al. 2001, Rubinstein T.C. et al. 2002, Lim I. et al. 2005). Délka kroku v naší práci nebyla 3D vizuálními podněty ovlivněna. Použili jsme pevnou vzdálenost mezi podněty, která byla jen nepatrně delší než průměrná délka kroku PN skupiny ve stavu

DBS OFF. DBS délku kroku prodloužila významně a zvýšila rychlost chůze, jak se dalo očekávat, neboť jsou oba parametry (délka kroku a rychlost) dobře dopa-senzitivní (Bryant M.S. et al. 2011, Rochester L. et al. 2011, Curtze C. et al. 2015). Účinek obou metod na různé parametry chůze odpovídá předpokládaným odlišným mechanismům účinku. STN-DBS aktivuje neurony v okruzích spojujících bazální ganglia-thalamus-kortex (Montgomery E. a Gale J.T. 2005) a tím moduluje činnost korových oblastí, které se podílí na přípravě a provádění pohybů. Kromě toho, STN-DBS moduluje pallido-nigrální projekce do oblasti mozkového kmene, který se účastní generování pohybového vzorce (Group D.-B.S.f.P.s.D.S. 2001). Vizuelní podněty na druhé straně fungují jako zevní spouštěče, které usnadňují kompenzační přechod k vědomému řízení pohybu během chůze. Právě soustředění pozornosti na průběh kroku umožňuje posun od typické automatické kontroly chůze k vědomějšímu pohybu (Morris M.E. et al. 1994b). Předpokládá se, že striatální úbytek dopaminu u PN poškozuje vnitřní spouštěče, které regulují automaticnost chůze. Strategie vědomějšího řízení pohybu během chůze se zevními podněty může pomáhat obcházet poškozená bazální ganglia. Tuto teorii podporuje pozorované zvýšení korové aktivity během cíleného pohybu (Redgrave P. et al. 2010, Beeler J.A. et al. 2013). Jiná teorie naznačuje, že zvýrazněná vizuelní zpětná vazba vlastního pohybu kompenzuje oslabený propioceptivní signál z dolních končetin při senzoričném deficitu u PN (Almeida Q. et al. 2005). Bylo též prokázáno, že tok optických vjemů je důležitým aspektem přispívajícím ke zlepšení chůze při užití vizuelních podnětů, jelikož jsou využívány nejen vizuelní informace z podnětů v aktuálním čase, ale i v přípravě s předstihem (Vitório R. et al. 2014).

Posledním dokumentovaným abnormálním parametrem chůze u PN skupiny byla větší variabilita délky kroku, která však nebyla ovlivněna ani 3D cueingem, ani DBS. Zvýšená variabilita chůze se popisuje v celém průběhu onemocnění a má tendenci se zvýrazňovat se závažností onemocnění (Hausdorff J.M. 2009). Je považována za důležitý prediktor pádů (Hausdorff J.M. 2009, Tian Q. et al. 2017) a také výraz snížené automatické kontroly chůze. Na rozdíl od jiných časoprostorových charakteristik je variabilita relativně nezávislá na délce kroku. Poslední dobou se ukazuje, že tradiční lineární měření může maskovat skutečnou strukturu variability během pohybu, neboť jsou biomechanická data během analýzy obvykle průměrována z několika kroků. Recentní výzkum dynamiky chůze založený na nelineárních metodách ukázal, že

fluktuaace určitých parametrů chůze nejsou náhodné, ale vykazují deterministické chování, které se může za určitých podmínek zvýraznit a vést k lokální nestabilitě (Buzzi U.H. et al. 2003, Hausdorff J.M. 2009). Tyto metody jsou však založeny na významně větším počtu chůzových cyklů.

Jedním z hlavních omezení této studie bylo, že jsme nebyli schopni vyšetřit 10 nejvíce postižených pacientů kvůli zhoršenému motorickému stavu při přechodném přerušení jejich chronické léčby (medikace, DBS). Zhoršení motoriky v OFF stavu i u zbytku PN skupiny nám umožnilo provést maximálně 2 pokusy v každém stavu s výsledně relativně malým počtem hodnocených chůzových cyklů.

Nebyli jsme sice schopni přímo ověřit účinky na FoG, přesto uzavíráme, že 3D vizuální podněty mohou zlepšit chůzi u pacientů s PN léčených DBS. Výhodná je kombinace obou metod, neboť DBS má pozitivní efekt hlavně na parametry dopasenzitivní (rychlost chůze, délka kroku) a vizuální cueing navíc zlepšuje stabilitu s odpovídající normalizací fáze dvojí opory. Nicméně je vhodné doplnit další výzkum na větší skupině. Důležité je se zaměřit rovněž na optimalizaci rozestupu vizuálních podnětů, včetně zvážení dynamického přizpůsobení a provedení nelineárních měření chůze pro podrobnější pochopení variability. Předpokládatelný je dlouhodobější účinek vizuálních podnětů na chůzi, pokud by byly užity během rehabilitace, nutné je však další podrobnější zhodnocení.

5.7. Závěr:

Cueing s 3D vizuálními podněty zkrátil fázi dvojí opory chůzového cyklu u pacientů s PN léčených STN-DBS. DBS byla účinnější v prodloužení délky kroku a zvýšení rychlosti chůze. Výhodná je kombinace obou metod, ačkoli je vhodné se do budoucna zaměřit na optimalizaci vzdáleností rozestupů vizuálních podnětů, včetně dynamického přizpůsobení, a jejich využití během rehabilitace.

6. Studie 2: Podlahové vzory mohou být navrženy pro zlepšení funkce chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí

6.1. Abstrakt

Úvod: Veřejné prostory jsou obvykle navrženy s ohledem na různé populace pacientů, ale bez zřetele na Parkinsonovu nemoc. Cílem této studie bylo prozkoumat, jaký typ snadno dostupného vizuálního cueingu je možné použít na veřejných prostranstvích a v některých interiérech ke zlepšení chůze u lidí s Parkinsonovou nemocí.

Metodika: Třicet dva pacientů s freezingem chůze přešlo 8-metrovou dráhu s postupně užitými 6 různými vzory podlahy během úlohy s jediným nebo dvěma současnými úkoly, pořadí bylo náhodné. Referenčním vzorem byla virtuální velká příčná šachovnice a ostatní vzory se lišily buď velikostí (malé podlahové čtverce), orientací (úhlopříčné), povahou (skutečná dlažba), pravidelností (nepravidelné) nebo nebyl přítomen žádný vzor. Byl hodnocen čas, počet kroků, rychlost, délka kroku, kadence a efekt dvojího úkolu. Analyzoval se počet a celková doba trvání epizod freezingu chůze.

Výsledky: Virtuální velké příčné podlahové čtverce zlepšují čas ($P = 0,0101$), rychlost ($P = 0,0029$), počet kroků ($P = 0,0291$) a délku kroku ($P = 0,0254$) u pacientů s Parkinsonovou nemocí ve srovnání s chůzí bez vzorů. Virtuální podlahové čtverce byly přínosnější v ovlivnění času a rychlosti chůze než ty skutečné. Příčné podlahové čtverce byly lepší než diagonální, čtverce s pravidelným vzorem byly v některých parametrech chůze lepší než ty nepravidelné. Subjektivně byl preferován referenční vzor před nepravidelným a před žádným vzorem. Nebyl pozorován žádný přímý účinek na freezing chůze.

Závěr: Pacienti s Parkinsonovou chorobou mohou profitovat z podlahových vzorů zahrnujících příčně orientované velké pravidelné vizuální vzory. Vzhledem k tomu, že veřejný prostor lze regulovat s ohledem na osoby s určitým zdravotním stavem, měly by být příslušné legislativní dokumenty rozšířeny, aby se zohlednila parkinsonská porucha chůze.

6.2. Summary

Background: Public spaces are usually designed with respect to various patient populations, but not Parkinson's disease. The objective of this study was to explore what type of easily applicable visual cueing might be used in public spaces and some interiors to improve gait in people with Parkinson's disease.

Methods: Thirty-two patients with freezing of gait walked an 8-meter track on 6 different floor patterns in single and dual-task conditions in random sequence. The reference pattern was a virtual large transverse chessboard, and the other patterns differed either in size (small floor stones), orientation (diagonal), nature (real paving), regularity (irregular), or no pattern. Time, number of steps, velocity, step length, cadence, and dual-task effect were calculated. The number and total duration of freezing episodes were analyzed.

Results: Virtual, large, transverse floor stones improve time ($P = 0.0101$), velocity ($P = 0.0029$), number of steps ($P = 0.0291$), and step length ($P = 0.0254$) in Parkinson's disease patients compared with walking on no pattern. Virtual floor stones were superior in time and velocity to the real ones. Transverse floor stones were better than diagonal, whereas regular pattern stones were superior to irregular in some gait parameters. Subjectively, the reference pattern was preferred to the irregular one and to no pattern. No direct effect on freezing of gait was observed.

Conclusions: Parkinson's disease patients may benefit from floor patterns incorporating transverse oriented large rectangular visual cues. Because public space can be regulated with respect to people with medical conditions, the relevant legislative documents should be extended to allow for parkinsonian gait disorder.

6.3. Úvod

Freezing chůze (FoG) je definován jako náhlá neschopnost vytvořit efektivní sled pohybů formujících krok (Giladi N. et al. 2013), navzdory zamýšlené chůzi (Heremans E. et al. 2013). Pacienti popisují tuto zkušenost, jako by jejich nohy byly přilepené k zemi (De Ferrari A.R. et al. 2015). FoG dominuje u Parkinsonovy nemoci (PN) (Bloem B.R. et al. 2004), interferuje s chůzí, vede k pádům a snižuje kvalitu života (Tan D. et al. 2012). Racionální terapie FoG je založena na správném vyhodnocení přítomného typu FoG, tj. na rozhodnutí, zda je levodopa responzivní, rezistentní nebo indukovaný (Nonnekes J. et al. 2015). V každém případě se doporučuje buď úprava

farmakologické léčby, nebo hluboká mozková stimulace (DBS) (Schaafsma J. et al. 2003, Ferraye M. et al. 2008, Espay A. et al. 2012, Vercruyssen S. et al. 2014c, Chang F.C. et al. 2015).

Všechny typy FoG reagují na různé metody rehabilitace. Lze je využít jako záchrannou strategii při výskytu FoG, nebo ke snížení počtu epizod FoG optimalizací časoprostorové kontroly chůze (Nonnekes J. et al. 2015, Ginis P. et al. 2018). Jednou z nejpoužívanějších technik s dobrými dokumentovanými výsledky je cueing (Ginis P. et al. 2018), definovaný jako použití časových nebo prostorových stimulů k regulaci pohybu (Spaulding S.J. et al. 2013). Účinnost cueingu na FoG je založena na přesunu automatické (habituální) kontroly chůze na cílenou (Ginis P. et al. 2018).

V předchozích studiích byly zkoumány různé parametry cueingu. Přísné linie se zdají být účinnější než rovnoběžné (de Melo Roiz R. et al. 2011). Podobně pravidelné (tj. předvídatelné) tvary jsou lepší než nepravidelné a nepředvídatelné (Nombela C. et al. 2013, Schaefer R.S. 2014, Lu C. et al. 2017) a 3-dimenzionální vizuální cueing je v některých případech lepší než 2-dimenzionální (Snijders A.H. et al. 2012b, Janssen S. et al. 2017).

Porovnáme-li účinek skutečných a virtuálních podnětů, zdá se, že první mají větší účinek, pokud jde o efekt na délku kroku, kadenci, a frekvenci FoG, ale jinak jsou obecně oba srovnatelné (Griffin H. et al. 2011). Většina studií však ukazuje, že správné parametry cueingu jsou vysoce individuální (Ginis P. et al. 2017).

Jedním z nejjednodušších způsobů, jak použít cueing doma, je nalepení pásků na podlahu nebo položit podlahové čtverce. V kombinaci se zjednodušením interiéru (např. zbavit se nadbytečného nábytku a volných koberců), rozšířením úzkých prostor, kde je to možné, a instalací adekvátního světla, by tyto strategie mohly výrazně zlepšit bezpečnost chůze (Keus S. et al. 2014). Neustálé používání cueingu má však nevýhody v podobě únavy a může vést k závislosti na cueingu (Ginis P. et al. 2018). V exteriéru mohou pacienti používat přenosné audio přehrávače nebo zařízení schopná generovat rozšířenou realitu pro vizuální strategie, například Google Glass (Keus S. et al. 2014) nebo Cinoptics (Janssen S. et al. 2017). Jednodušší variantou užití vizuálních podnětů mohou být laserové projektory instalované na hole, chodítka (Donovan S. et al. 2011) nebo boty (Barthel C. et al. 2018). Ne všechny laserové projektory však díky dennímu světlu fungují venku dobře.

Ve většině evropských zemí jsou veřejné prostory navrženy a budovány s ohledem na uživatele invalidních vozíků a osoby se zrakovým postižením (ISO I.). Jelikož pacienti s PN a FoG či bez něj mívají prospěch z některých možných úprav prostředí (např. pravidelné podlahové vzory, které lze snadno použít ve veřejných prostorech), měla by být této populaci věnována větší pozornost. Chtěli jsme proto prozkoumat, jaký typ vizuálních podnětů by mohl být použit na veřejných prostranstvích, zejména na chodnicích a v některých interiérech, například ve zdravotnických zařízeních nebo v domech s pečovatelskou službou specializovaných na PN. Pokud je nám známo, jedná se o první studii, která zkoumá různé způsoby cueingu s ohledem na obvykle používané vzory podlah.

6.4. Pacienti a metody

Pacienti

Třicet dva pacientů s PN a FoG (medián věku 67,5 roku; medián trvání onemocnění 13 let; medián skóru MDS-UPDRS III 24; medián levodopa ekvivalentní denní dávky (Tomlinson C.L. et al. 2010) 1155 mg) bylo vybráno z Extrapiramidového centra Univerzity Karlovy, Praha. Vybírali jsme pacienty z posledního čtvrtletí roku 2017 a zařadili všechny, kteří byli ochotni se účastnit, na základě následujících kritérií: klinická diagnóza PN podle diagnostických kritérií UK Brain Bank (Hughes A.J. et al. 1992), věk > 18 let, škála Hoehn a Yahr < 5 (Goetz C.G. et al. 2004), absence závažné kognitivní poruchy a přítomnost FoG. Aby byli pacienti považováni za freezery, museli dosáhnout ≥ 1 bod v otázce 3 Dotazníku na freezing chůze (FoG-Q; z angl. Freezing of Gait Questionnaire) (Giladi N. et al. 2000), nebo FoG musel být přítomen v testu rychlých otoček (Snijders A.H. et al. 2012a). Pacienti byli vyloučeni, pokud trpěli jinými závažnými neurologickými nebo ortopedickými komorbiditami, které by mohly ovlivnit jejich chůzi, nebo měli závažné smyslové deficity, jako je slepota či periferní neuropatii.

Studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (1247/17 S-IV). Písemný informovaný souhlas byl získán od všech pacientů.

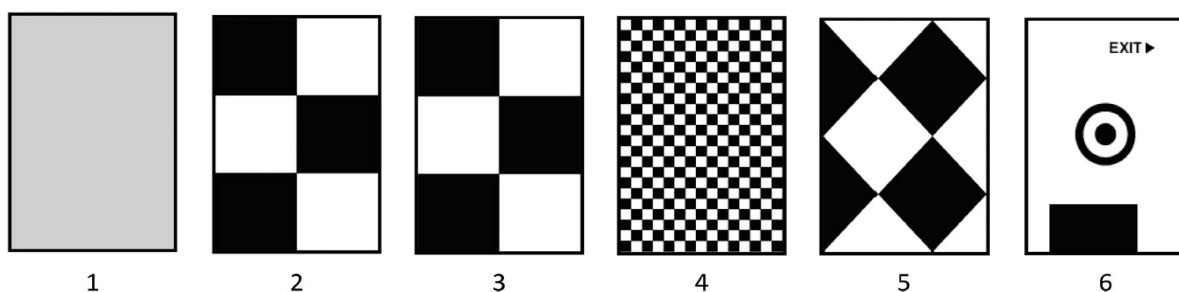
Experimentální protokol

Všichni pacienti byli ve stavu ON vyšetřeni specialistou na poruchy pohybu (K.P.), který shromažďoval demografická a klinická data. Po odebrání anamnézy a provedení MDS-UPDRS pacienti vyplňovali dotazník Škála aktivit denního života u pacientů

s Parkinsonovou nemocí (z angl. Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale; PADLS) (Hobson J. et al. 2001), dotazník chůze a pádů Gait and Falls (GFQ), FoG-Q (Giladi N. et al. 2000), otázky týkající se počtu pádů za posledních 12 měsíců, a dotazník zkušeností pacientů s vlivem různých architektonických prvků na jejich chůzi (typy podlahových vzorů, chodby, dveře, úzké prostory, schodiště, eskalátory a výtahy). Poté podstoupili kognitivní vyšetření pomocí Montrealského kognitivního testu (MoCA) (Kopecek M. et al. 2017). V úkolu odčítání (zpětné odečítání 3) byly zaznamenávány správné a nesprávné odpovědi za 10 sekund. Odečítání bylo následně použito i jako současný druhý úkol při chůzi (Shumway-Cook A. et al. 2000).

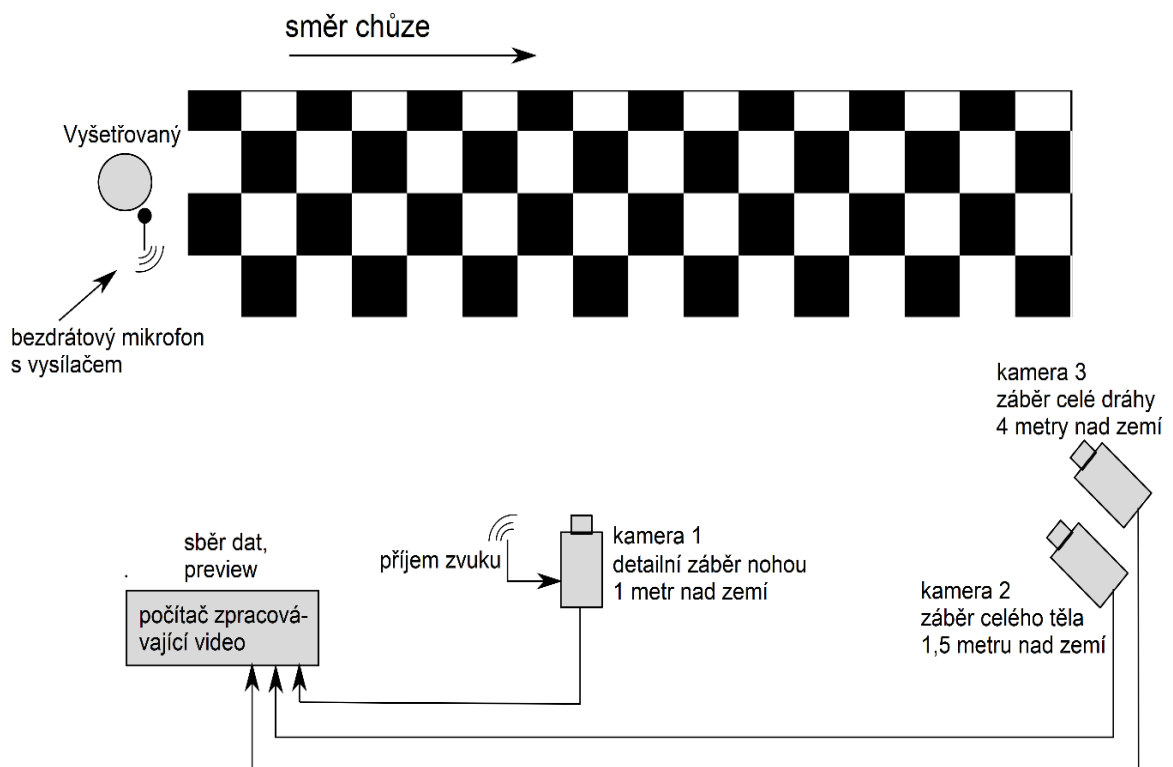
Poté byli pacienti požádáni, aby přešli 8 metrů dlouhou trať, otočili se v nepreferovaném směru, který byl stanoven z testu rychlých zatáček, a došli zpět. Chůze byla opakována na 6 různých podlahových vzorech jako jedno-úkolová úloha nebo současně dva úkoly (odečítání čísla 3), přičemž mohla být v případě potřeby použita při chůzi pomůcka. Vzory podlahy i podmínky pro jedno a dvojí úkol měly u každého pacienta náhodné pořadí. Použili jsme celkem 6 podlahových vzorů. Čtyři z těchto vzorů byly virtuální, což umožňovalo jejich snadné přepínání (viz obrázek 5):

1. Žádný vzor (šedý koberec).
2. Reálné 50 × 50 cm velké příčné pravidelné černobílé čtverce (šachovnice).
3. Virtuální 50 × 50 cm velké příčné pravidelné černobílé čtverce (šachovnice) - referenční vzor.
4. Virtuální 5 × 5 cm velké příčné pravidelné černobílé čtverce (šachovnice).
5. Virtuální 50 × 50 cm velké diagonálně uložené pravidelné černobílé čtverce.
6. Nepravidelný virtuální vzor skládající se z geometrického tvaru a znaků.

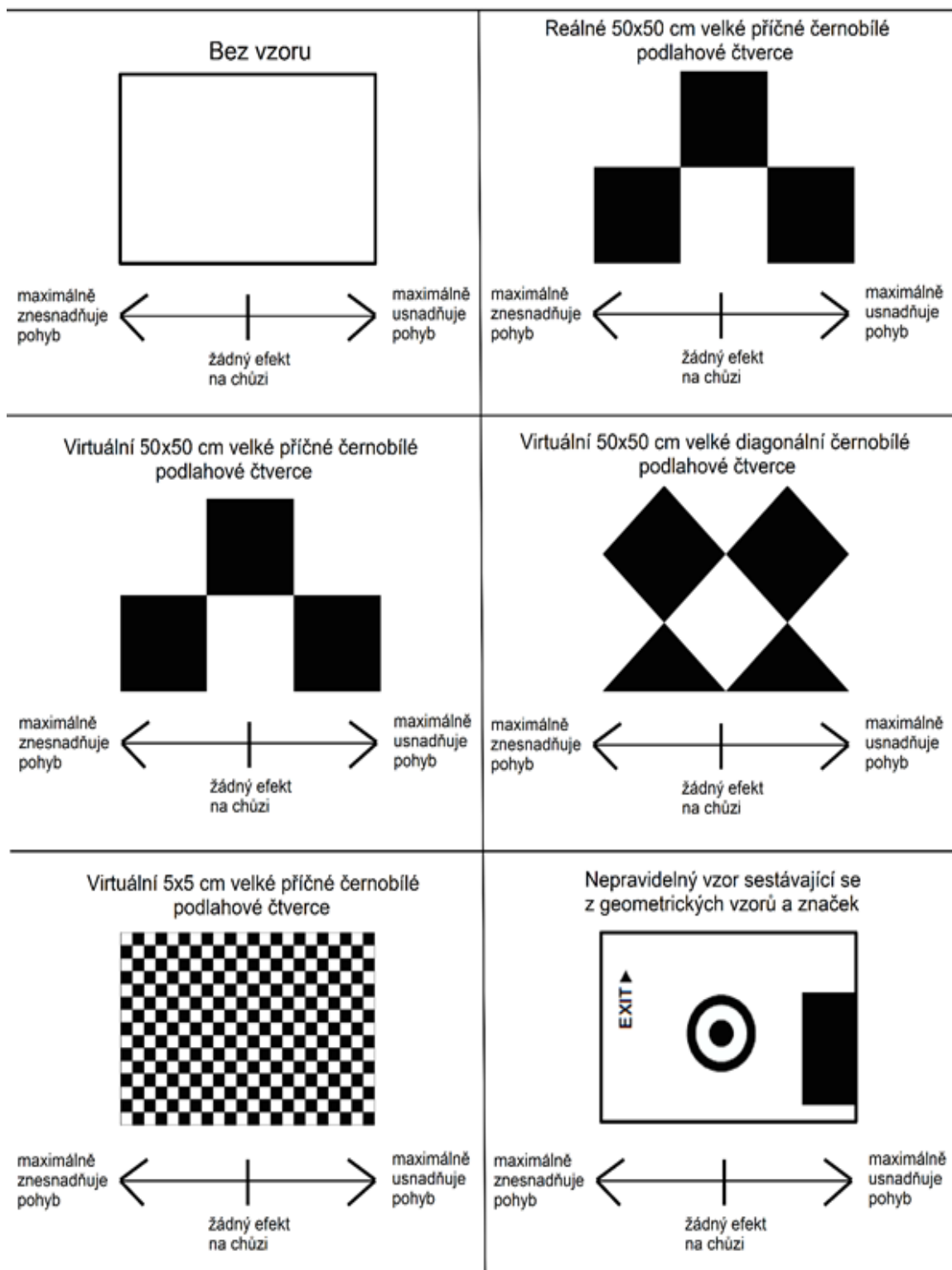


Obrázek 5: Použité vzory 1) Žádný vzor; 2) Reálná šachovnice 50 x 50 cm; 3) Virtuální šachovnice 50 x 50 cm; 4) Virtuální šachovnice 5 x 5 cm; 5) Virtuální šachovnice s diagonálním uložením 50 x 50 cm; 6) Nepravidelný virtuální vzor.

Zaznamenávali jsme čas, celkový počet kroků a počet kroků při otočce. Vypočítali jsme rychlost chůze, délku kroku (bez otáčení) a efekt dvojího úkolu (Rochester L. et al. 2007). Všechny chůzové pokusy byly zaznamenány pomocí 3 kamer (pevné bird's eye, kamera s pohyblivým přiblížením nohou a pohled na pohyb celého těla z čelní strany) – viz obrázek 6, odpovědi z úlohy současného dvojího úkolu byly zaznamenány pomocí přenosného mikrofonního zařízení. Specialista na poruchy pohybu (H. B.) následně zaslepeně zkontroloval zaznamenanou chůzi a potvrdil přítomnost FoG během jednotlivých pokusů, spočítal počet epizod FoG a určil celkovou dobu trvání všech epizod FoG. Ze zvukových záznamů jsme spočítali počet správných a nesprávných odpovědí v úloze dvojího úkolu. Po projití dráhy byli pacienti požádáni, aby na vizuální analogové stupnici vyhodnotili, jak vzory ovlivnily jejich chůzi (viz obrázek 7).



Obrázek 6: Schéma vyšetřované dráhy a záznamových zařízení.



Obrázek 7: Dotazník na efekt jednotlivých podlahových vzorů na chůzi s vizuální analogovou stupnicí.

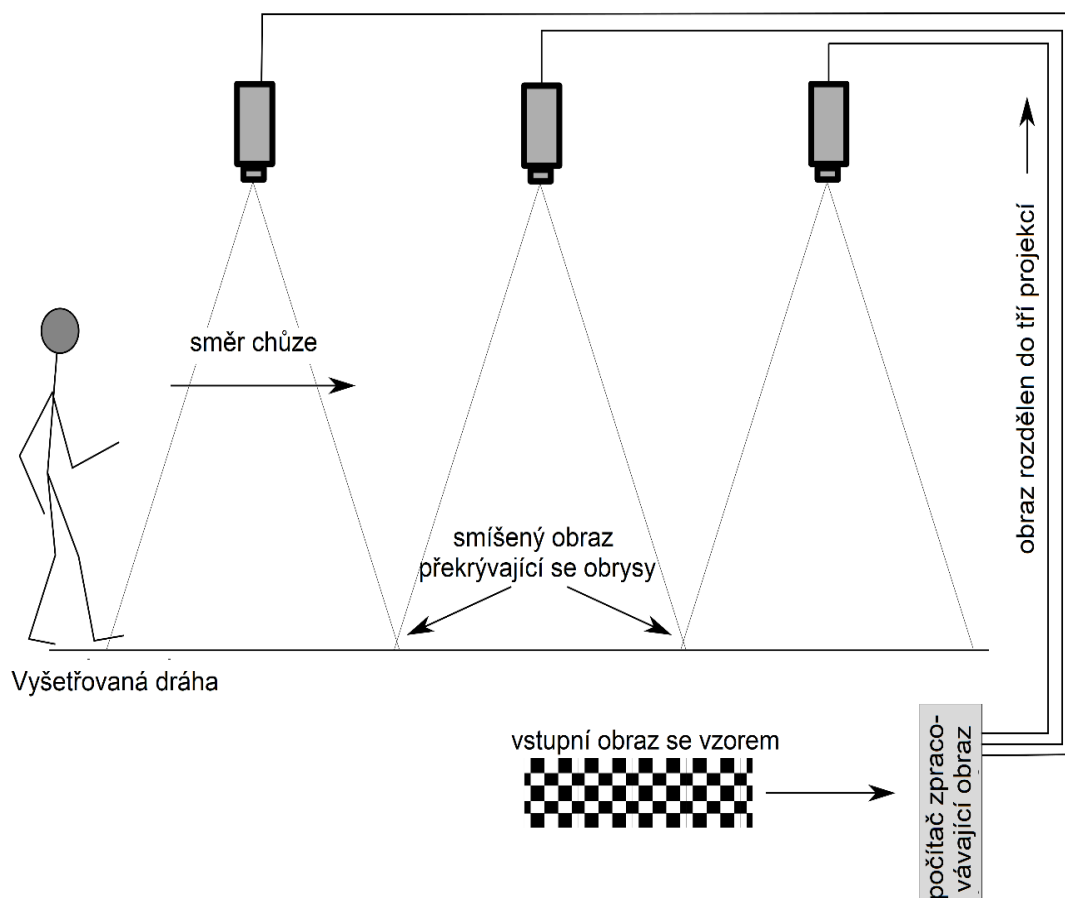
Nakonec byli pacienti hodnoceni odborníkem na pohybové poruchy (K.P.) pomocí zkrácené verze dotazníku diagnostiky strachu z pádů (FES-I; z angl. Short Falls Efficiency Scale-International) (Jonasson S.B. et al. 2017), Beckovy škály depresivity (Visser M. et al. 2006), Dotazníku úzkosti STAI X-1 a STAI X-2 (Spielberger C.D. 2010).

Rychlost chůze a délka kroku byly vybrány jako primární výsledky, a FoG, efekt dvojího úkolu, počet správných odpovědí za sekundu při úloze dvojitého úkolu, počet kroků při otáčení a subjektivní hodnocení jako sekundární.

Naše hypotézy byly, že vizuální cueing zlepší primární a sekundární výsledky ve srovnání s nulovým cueingem (vzor 1 vs. 3). Za druhé jsme očekávali, že bude efektivní pouze pravidelný vzor (vzor 3 proti 6). Za třetí, předpokládali jsme, že velké podlahové čtverce budou účinnější proti malým (vzor 3 proti 4). Za čtvrté, očekávali jsme, že příčné čtverce budou lepší než úhlopříčné (vzor 3 vs 5). A v neposlední řadě jsme předpokládali, že účinek virtuálních čtverců bude srovnatelný s těmi skutečnými (vzor 2 vs 3).

Technické parametry virtuální reality

Systém promítající virtuální vzory na podlahu byl upevněný na stropě ve výšce 5 m. Promítaný vzor byl příliš dlouhý na to, aby ho vytvořil pouze 1 projektor, proto byl promítaný obraz sestaven pomocí 3 projektorů DLP (Digital Light Processing). Projekce byla řízena aplikací, vyvinutou v softwarovém prostředí s názvem VVVV (vvvv.org). Tato aplikace umožňovala kontrolu světelných podmínek při 150 lx (doporučená úroveň světla pro haly a chodby), jakož i veškerého promítaného obsahu a míchání promítaných obrazů. Uspořádání projekčního systému je zobrazena na obrázku 8.



Obrázek 8: Uspořádání projekčního systému k produkci virtuálních podlahových vzorů.

Statistická analýza

Vzhledem k povaze pozorovaných proměnných (počty, škály a rychlosti) byl k hodnocení efektu podlahových vzorů použit neparametrický Mann-Whitney-Wilcoxonův test. Hodnoty P byly upraveny pro více srovnání Holmovou metodou na každý parametr chůze. Velikost efektu byla hodnocena pomocí Cohenova d. Analýza byla provedena pomocí programu R statistical package version 3.4.4.40, $P < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

6.5. Výsledky

Demografické údaje o subjektech jsou uvedeny v tabulce 3. Odpovědi v PADLS měly téměř normální distribuci, což znamená, že 83 % pacientů si zvolilo odpověď „b“ (mírné potíže 43,8 %), „c“ (střední potíže 28,1 %), nebo „d“ (vysoká úroveň obtíží 12,5 %).

Tabulka 3: Klinická a demografická charakteristika skupiny pacientů s PN

	Pacienti s PN	
	(n = 32, 10 ♀, 22 ♂)	
	Průměr (SO)	Rozmezí
Věk (roky)	65,4 (7,2)	46 - 75
Trvání nemoci (roky)	13,5 (5,6)	2 – 25
Škála Hoehn&Yahr	2,5 (0,6)	2 – 4
MDS-UPDRS Celkem	64,3 (32,3)	29 - 158
MDS-UPDRS III	27,9 (18,7)	4 – 91
GFQ	17 (10)	3 – 42
FoG-Q	11,6 (6)	1 – 23
Zkrácená verze FES-I	12,8 (4,4)	7 – 28
MoCa	25,6 (3,8)	14 - 31
BDI	9,4 (6,2)	2 – 30
STAI X-1	42,5 (5,6)	26 - 51
STAI X-2	41,1 (5,3)	30 - 56

PN, Parkinsonova nemoc; MDS-UPDRS, Škála Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; GFQ, dotazník chůze a pádů Gait and Falls; FoG-Q, Dotazník na freezing chůze; Zkrácená verze FES-I, zkrácená verze mezinárodního dotazníku diagnostiky strachu z pádů; MoCA, Montrealský kognitivní test; BDI, Beckova škála depresivity; STAI, dotazník úzkosti State-Trait Anxiety Inventory.

Při jednoúkolové úloze (prostá chůze) jsme zjistili významné rozdíly v čase ($p = 0,0101$; $d = 0,052$), rychlosti chůze ($p = 0,0029$; $d = 0,116$), počtu kroků ($p = 0,0291$; $d = 0,052$) a délce kroku ($p = 0,0254$; $d = 0,143$) mezi referencí a žádným vzorem. Pacienti měli významně prodlouženou délku kroku ($p = 0,0395$; $d = 0,165$) při chůzi na referenčním vzoru ve srovnání s nepravidelným virtuálním vzorem. Nenašli jsme žádné rozdíly mezi chůzí po malých a velkých podlahových vzorech. Rozdíly v čase ($p = 0,0092$; $d = 0,173$), rychlosti chůze ($p = 0,0070$; $d = 0,082$), počet kroků ($p = 0,0008$; $d = 0,118$) a délka kroku ($p = 0,0033$; $d = 0,158$) byly významné pro referenční vzor

využívající příčné čtverce ve srovnání s diagonálními. Dále byl patrný významný rozdíl v čase ($p = 0,0160$; $d = 0,043$) a rychlosti chůze ($p = 0,0024$; $d = 0,122$) ve prospěch referenčního vzoru s virtuálními čtverci ve srovnání se skutečnými. Subjektivně byly pacienty vnímány významné rozdíly efektu vzorů pouze ve prospěch referenčního vzoru ve srovnání s nepravidelným ($p = 0,0066$; $d = 0,756$) nebo žádným vzorem ($p = 0,0136$; $d = 0,939$). Tyto výsledky jsou shrnuty v tabulce 4 a klíčové výsledky jsou uvedeny na obrázku 9. S ohledem na počet epizod FoG a celkovou dobu trvání FoG jsme nezjistili významné rozdíly mezi žádným z 6 užitých vzorů. Na vymezené dráze dlouhé 8 m však FoG při chůzi nemělo 68 % - 91 % pacientů dle použitého vzoru a souběžného jednoho úkolu či dvou. I přes to, že pacienti referovali FoG dle dotazníku FoG-Q (viz tabulka 3) a u 64 % pacientů byl FoG vyprovokován v předcházejícím testu rychlých otáček.

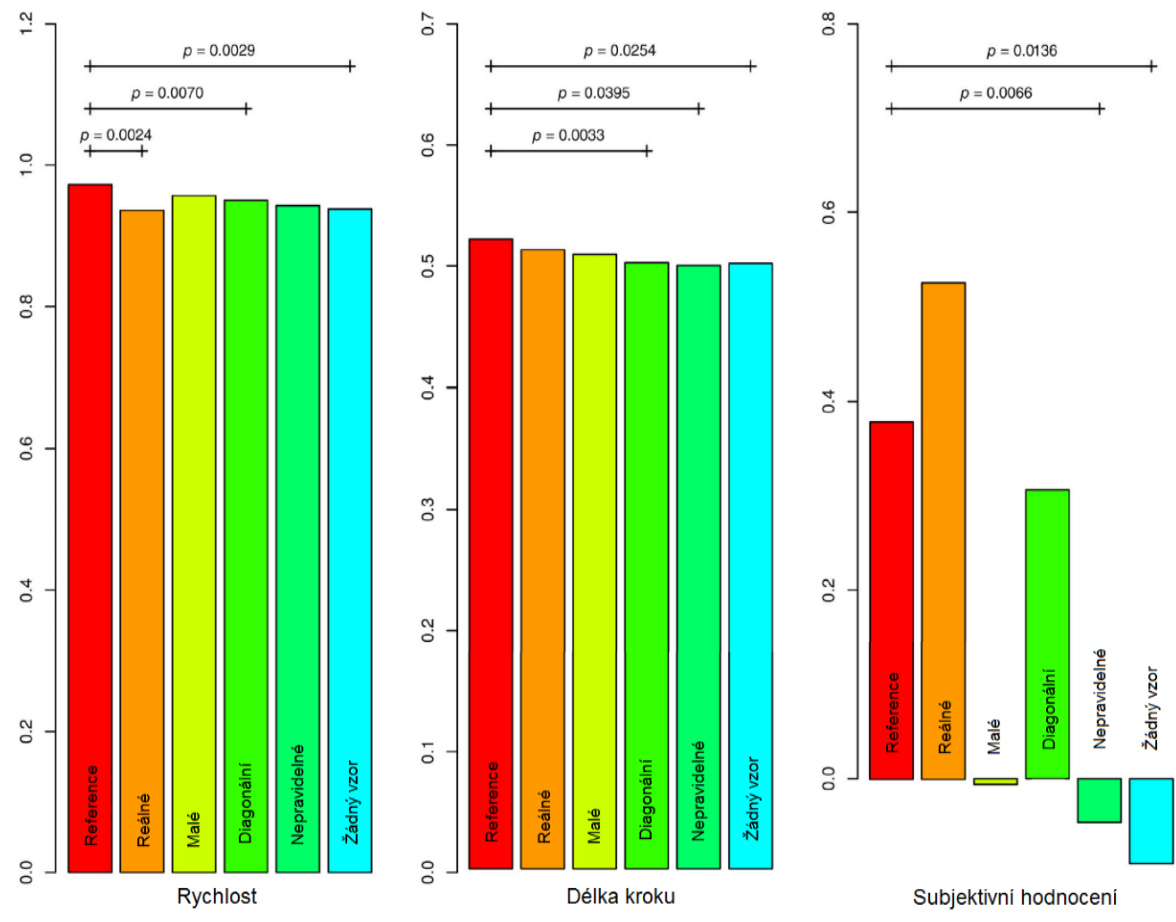
Průměr i medián rychlosti chůze a délky kroku se u dvouúkolové úlohy snížily bez ohledu na vzor. V případě započtení počtu kroků při otáčení byl medián efektu dvojího úkolu 0,0 pro všechny vzory, ale průměr se pohyboval od -31,3 % do -0,2 %. Podobně medián počtu správných odpovědí za sekundu významně poklesl u dvouúkolové úlohy (vzor 1, $P = 0,0126$; vzor 2, $P = 0,0126$; vzor 3, $P = 0,0126$; vzor 4, $P = 0,0044$; vzor 5, $P = 0,0126$; vzor 6, $P = 0,0126$). Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 4. Rozdíly parametrů chůze v závislosti na úloze (jedno × dvou-úkolová) a na vzoru podlahy při prosté chůzi (jednouúkolová úloha)

	ST vs DT	Reálné reference	vs Malé reference	vs Diagonální vs reference	Nepravidelné vs reference	Žádný vzor vs reference
Čas	p < 0,0000	p = 0,0160; R kratší; d = 0,043	NS; d = 0,039	p = 0,0092; R kratší; d = 0,173	NS; d = 0,008	p = 0,0101; R kratší; d = 0,052
Rychlost chůze	p < 0,0000	p = 0,0024; R rychlejší; d = 0,122	NS; d = 0,053	p = 0,0070; R rychlejší; d = 0,082	NS; d = -0,105	p = 0,0029; R rychlejší; d = 0,116
Celkový počet kroků	p < 0,0000	NS; d = 0,051	NS; d = 0,055	p = 0,0008; R nižší; d = 0,118	NS; d = 0,038	p = 0,0291; R nižší; d = -0,052
Počet kroků vyjma otočky	p < 0,0000	NS; d = 0,048	NS; d = 0,052	p = 0,0444; R nižší; d = 0,152	NS; d = 0,020	p = 0,0239; R nižší; d = -0,023
Délka kroku	p < 0,0000	NS; d = -0,059	NS; d = -0,090	p = 0,0033 R delší; d = 0,158	P = 0,0395; R delší; d = -0,165	p = 0,0254; R delší; d = 0,143
Délka kroku vyjma otočky	p < 0,0000	NS; d = -0,079	NS; d = -0,125	NS; d = 0,092	NS; d = -0,149	p = 0,0220; R delší; d = 0,145
Subjektivní hodnocení	---	NS; d = 0,210	NS; d = -0,495	NS; d = 0,087	p = 0,0066; R pref.; d = -0,756	p = 0,0136; R pref.; d = 0,939

ST: jeden úkol; DT: dual-task čili dvouúkolová úloha; Reálné = skutečné 50 x 50 cm velké příčné pravidelné černé a bílé čtverce; Malé: virtuální příčné pravidelné černé a bílé podlahové kameny o rozměrech 5 x 5 cm; Diagonální: virtuální 50 x 50 cm diagonální pravidelné černobílé čtverce; Nepravidelné: nepravidelný virtuální vzor skládající se z geometrických tvarů a značek; Žádný vzor: žádný vzor (šedý koberec); Reference: virtuální 50 x 50 cm příčné pravidelné černé a bílé čtverce; R: referenční vzor; NS: nevýznamné, d: Cohenovo d.

PODLAHOVÝ VZOR A PARKINSONSKÁ CHŮZE



Obrázek 9: Rozdíly v rychlosti, délce kroku a subjektivním hodnocení mezi šesti použitými podlahovými vzory při jednoúkolové úloze (prostá chůze).

Tabulka 5: Vybrané časoprostorové parametry chůze a jejich ovlivnění podlahovými vzory, efekt dvou souběžných úkolů.

	Jednoduchá úloha		Dvou úkolová úloha		DTE	
	Průměr (SO)	Median (Q ₁ ; Q ₃)	Mean (SD)	Median (Q ₁ ; Q ₃)	Průměr (SO)	Median (Q ₁ ; Q ₃)
Rychlost chůze (m/s)						
- Vzor 1	0,9 (0,3)	1,0 (0,8; 1,1)	0,8 (0,3)	0,8 (0,6; 1,0)	-15,4 (15,8)	-11,4 (-20,0; -7,9)
- Vzor 2	0,9 (0,3)	1,0 (0,8; 1,1)	0,8 (0,3)	0,9 (0,6; 1,0)	-15,1 (12,7)	-11,9 (-20,6; -7,1)
- Vzor 3	1,0 (0,3)	1,0 (0,8; 1,2)	0,8 (0,3)	0,9 (0,6; 1,1)	-17,1 (14,1)	-12,8 (-29,4; -6,8)
- Vzor 4	1,0 (0,2)	1,0 (0,8; 1,2)	0,8 (0,3)	0,8 (0,6; 1,1)	-16,2 (15,7)	-13,6 (-21,3; -5,0)
- Vzor 5	1,0 (0,3)	1,0 (0,8; 1,1)	0,8 (0,3)	0,9 (0,6; 1,0)	-7,6 (16,5)	-14,7 (-24,0; -5,5)
- Vzor 6	0,9 (0,3)	1,0 (0,8; 1,2)	0,8 (0,3)	0,8 (0,7; 1,1)	-14,0 (11,1)	-11,8 (-16,6; -8,2)
Počet kroků v otočce						
- Vzor 1	4,6 (7,1)	3,0 (2,0; 4,0)	4,3 (3,5)	3,0 (3,0; 4,0)	-19,2 (61,1)	0,0 (-33,3; 0,0)
- Vzor 2	4,0 (4,3)	3,0 (2,0; 4,0)	4,7 (5,2)	3,0 (2,0; 5,0)	-19,2 (62,8)	0,0 (-25,0; 0,0)
- Vzor 3	3,9 (3,6)	3,0 (2,0; 4,0)	4,7 (5,4)	3,0 (2,0; 4,0)	-16,6 (43,1)	0,0 (-46,6; 0,0)
- Vzor 4	4,3 (4,7)	3,0 (2,0; 4,0)	3,8 (3,1)	3,0 (2,0; 5,0)	-31,2 (52,7)	0,0 (-56,0; 0,0)
- Vzor 5	4,1 (4,1)	3,0 (3,0; 4,0)	5,8 (8,1)	3,0 (2,0; 4,0)	-0,2 (40,4)	0,0 (-10,0; 33,3)
- Vzor 6	4,4 (5,1)	3,0 (2,0; 4,0)	4,3 (3,8)	3,0 (3,0; 4,0)	-16,5 (51,6)	0,0 (-39,7; 0,0)
Délka kroku (m)						
- Vzor 1	0,6 (0,1)	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,2)	0,5 (0,4; 0,7)	-6,7 (10,8)	-5,1 (-13,1; 0,0)
- Vzor 2	0,6 (0,2)	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,2)	0,6 (0,5; 0,6)	-5,4 (15,6)	-4,0 (-9,0; 0,0)
- Vzor 3	0,6 (0,2)	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,2)	0,5 (0,4; 0,7)	-8,2 (10,6)	-6,9 (-12,6; -3,1)
- Vzor 4	0,6 (0,1)	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,1)	0,5 (0,5; 0,7)	-8,6 (19,1)	-5,3 (-12,2; 0,0)
- Vzor 5	0,6 (0,2)	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,2)	0,5 (0,5; 0,6)	-8,1 (10,8)	-4,2 (-13,4; 0,0)
- Vzor 6	0,6 (0,1)	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,6)	0,5 (0,5; 0,7)	-6,0 (9,3)	-4,0 (-10,4; 0,0)

Průměr (SO) a medián (Q₁; Q₃) parametrů chůze při jednoduché či dvou-úkolové úloze dle vzoru podlahy, střední hodnota a medián účinku dvou-úkolové úlohy na parametry v závislosti na vzoru. DTE: efekt dvou-úkolové úlohy; Vzor 1: žádný; Vzor 2: reálné příčné černobílé čtverce 50 x 50 cm; Vzor 3: virtuální příčné černobílé čtverce 50 x 50 cm (= referenční vzor); Vzor 4: virtuální příčné černobílé čtverce 5 x 5 cm; Vzor 5: virtuální černobílé čtverce s úhlopříčkou 50 x 50 cm; Vzor 6: nepravidelný virtuální vzor z geometrických obrazců a značek

6.6. Diskuse

Výsledky této studie ukazují, že velké virtuální příčné čtverce zlepšují některé parametry chůze, jako je čas, rychlost chůze, počet a délka kroků u pacientů s PN ve srovnání s chůzí po bez vzorce. Navíc zlepšení délky kroku ve srovnání s žádným, nepravidelným vzorem nebo diagonálními čtverci výrazně překročilo minimální klinicky významný rozdíl (MCID) stanovený pro starší dospělé (Brach J.S. et al. 2010). V případě rychlosti chůze je MCID k dispozici také pro pacienty s PN (Hass C.J. et al. 2014). Naše výsledky nedosáhly prahové hodnoty pro malý MCID stanovený analýzami založenými na distribuci, měření velikosti efektů a variabilitou v rámci měření rychlosti chůze. Nicméně při použití zavedených hraničních mezí stupnice UPDRS bylo zlepšení rychlosti chůze při přecházení velkých virtuálních příčných čtverců mírně nad MCID ve srovnání s chůzí přes žádný vzor, diagonální a reálné čtverci. Navíc jsou hodnoty MCID stanovené Hassem a spol. odvozeny od lehce méně postižené populace PN ve srovnání s naší, pacienti šli pouze rovně, zatímco v naší studii se pacienti museli také otočit. MCID pro rychlost chůze zahrnující otočku doposud nebyl dle našich vědomostí zaveden.

Přímý účinek na FoG jsme nepozorovali při chůzi na žádném ze 6 užitých vzorů. Pravděpodobně je to dáno tím, že většina pacientů nevyvinula FoG v laboratorních podmínkách, přestože referovali výskyt FoG dle FoG-Q a přibližně ve dvou třetinách byl FoG přítomný i v testu rychlých otoček. Tato nesrovnalost již byla zaznamenána i v jiných pracích (Nieuwboer A. et al. 1998, Snijders A.H. et al. 2012a, Nonnekes J. et al. 2015). Pozitivní účinek velkých virtuálních příčných čtverců na délku kroku byl nicméně významný a pravděpodobně souvisí právě s FoG. Několik studií ukázalo, že faktory jako jsou zkrácená délka kroku a snížení amplitudy mezi kroky mohou vést k FoG (Chee R. et al. 2009) a stabilizace těchto parametrů díky vizuálním podnětům v rámci cueingu může zabránit jeho výskytu (Spaulding S.J. et al. 2013, Ginis P. et al. 2018). Proto předpokládáme, že vizuální cueing pomáhá zvětšovat a udržovat délku kroku, a tím zmírňovat FoG.

Překvapivě nebyly patrné významné rozdíly v časoprostorových parametrech chůze mezi užitím velkých nebo malých čtverců. Může to naznačovat, že pravidelnost a příčná orientace, společná pro oba vzory, jsou důležitější než vlastní velikost vzorce. Tato skutečnost by však měla být dále prověřena, neboť do jisté míry odporuje zjištění Chee a spol (Chee R. et al. 2009). V jejich studii však bylo pacientům uloženo snížit délku

kroku, což v našem experimentu nebylo. Jediným patrným účinkem malých podlahových čtverců bylo zvýšení průměrného efektu dvojího úkolu vzhledem k počtu kroků při otáčení, popsáném níže.

Dalším zajímavým výsledkem byl fakt, že virtuální podlahový vzor měl lepší efekt na čas a rychlost chůze než reálné čtverce stejné velikosti a orientace. Pravděpodobně byla chůze v prostředí virtuální reality pro pacienty natolik neobvyklá, že více upoutala pozornost na dané podněty než reálný vzor. Význam pozornosti věnované vizuálním podnětům již byla popsána (Praamstra P. et al. 1998, Spaulding S.J. et al. 2013). Časem se však pacienti pravděpodobně přizpůsobí virtuálním podnětům, tudíž by se jejich účinek snížil a byly by stejně účinné jako reálné čtverce. Naše výsledky jsou nicméně v rozporu se závěry předchozího výzkumu, ve kterém reálné podněty vedly k podobnému nebo ještě většímu zlepšení různých parametrů chůze (Lewis G.N. et al. 2000, Griffin H. et al. 2011). V těchto studiích není uvedeno, zda byly světelné podmínky prostředí přizpůsobeny při použití virtuálních podnětů. Pokud ne, reálné podněty by bylo možné vidět ostřeji. Pacienti v těchto studiích navíc používali buď laserové linie (Lewis G.N. et al. 2000) nebo brýle pro virtuální realitu (Griffin H. et al. 2011). V prvním případě nemusely být čáry produkované laserem natolik výrazné, aby přilákaly více pozornosti než reálné podněty. V druhém případě mohlo být užití brýlí pro virtuální realitu ještě neobvyklejší než virtuální prostředí v naší studii. Uvádí se také, že brýle pro virtuální realitu odvádějí pozornost pacientů a zužují jejich zorné pole, čímž blokují senzoricou vizuální zpětnou vazbu potřebnou pro chůzi (Janssen S. et al. 2017). Takový negativní dopad mohl být i příčinou lepších výsledků reálných podnětů ve zmíněné studii.

Velké reálné příčné čtverce lze snadno použít na chodníky a podlahy, ať už v soukromých domech pacientů s PN nebo ve veřejných prostorech, jako jsou nemocnice, pečovatelské domy, veřejné kanceláře atd. Ve většině evropských měst jsou chodníky vyrobeny z betonu bez jakéhokoli vzoru. V historických městských částech se dlažební kostky používají a jsou řazeny do různých tvarů, často diagonálních. Ve veřejných interiérech se používají různé vzory, obvykle z estetických důvodů. Zjištění této studie naznačují, že současná architektonická praxe může být optimalizována tak, aby vyhovovala potřebám pacientů s PN, podobně jako zohledňuje ostatní postižení (např. vozíčkáře nebo osoby se zrakovým postižením).

Proti touto návrhu lze vznést dvě námitky. Zaprvé, výška každého jednotlivce je odlišná, různá je i délka kroku, a tedy i požadavky na velikost užitých čtverců, respektive frekvence cueingu. Ačkoli za předpokladu, že výška lidí je normálně rozdělena, tedy, že 68 % lze nalézt v rámci 1 standardní odchylky od průměru a 99,7 % v rámci 3 odchylek, by volba frekvence cueingu na základě průměrné výšky mohla být nejeefektivnější (Suteerawattananon M. et al. 2004). Nicméně dlažební kostky jsou často používány se zcela nevhodnou velikostí, navíc betonové vozovky postrádají jakýkoli vzor, pak lze jakoukoli změnu považovat za vylepšení.

Za druhé, lze namítnout, že účinek cueingu mizí v čase (Ginis P. et al. 2018), mohla by být zpochybněna tedy i účinnost podlahových vzorů. To však platí pro každý typ cueingu, přesto je stále používán. Teoreticky by mohla být habituace zmírněna změnou charakteristik vzoru, například jeho barvy. Pokud by chodníky nebyly stavěny jednotně, mohl by se účinek cueingu podlahových vzorů prodloužit. Účinek nejednotné dlažby by se musel ještě zhodnotit, protože nepravidelnost by mohla naopak provokovat FoG.

Velké virtuální příčné čtverce jsou spíše vhodné do interiéru vzhledem k negativnímu účinku denního světla na promítané obrazy. Výhoda virtuálních podlahových vzorů v interiéru spočívá v upravitelnosti jejich charakteristik: frekvence může být přizpůsobena uživateli a jejich barva i další charakteristiky se mohou změnit, aby se zabránilo habituaci. Mělo by tedy být vyvinuto promítací zařízení pro komerční použití, schopné vytvořit modifikovatelné vzory.

Příznivý účinek vizuálních podnětů použitých v této studii byl pozorován pouze za podmínek jednoho úkolu a vytratil se při souběžných dvou úkolech. Lze to vysvětlit sníženou schopností určit priority, což je u pacientů s PN běžné, zejména u freezerů (Bloem B.R. et al. 2006, Peterson D.S. et al. 2016). Aby bylo možné vyhodnotit očekávaný účinek cueingu v reálných situacích, nebyli pacienti poučeni, na co se mají zaměřit při jednoduché i dvou-úkolové úloze. Přestože pacienti během jednoduché úlohy spontánně používali vizuální podněty, pacienti při dvou-úkolové úloze pravděpodobně nebyli dostatečně soustředění na poskytované podněty a věnovali pozornost spíše počítání. Což naznačuje, že v klinické praxi by měl být u pacientů s FoG probíhat trénink chůze s dvou-úkolovými úlohami s cílem zlepšit chůzi při jiné souběžné aktivitě a případně zvýšit pozornost pacientů, aby mohli používat cueing (Strouwen C. et al. 2017). Navíc je vhodné pacienty instruovat, aby se během chůze

snažili vyhnout zbytečným druhotným úkonům (např. používání mobilního telefonu nebo přenášení předmětů, které raději ukládali do batohu).

Naše výsledky se významně liší od nálezů jiných prací (Galletly R. a Brauer S.G. 2005, Rochester L. et al. 2005, Rochester L. et al. 2007, Nieuwboer A. et al. 2009a, Rochester L. et al. 2010) a dokonce i od závěru systematického přehledu (Muñoz-Hellín E. et al. 2013), který tvrdí, že vizuální cueing zlepšuje chůzi při dvou souběžných úkolech. Galletly a spol. (Galletly R. a Brauer S.G. 2005) se zaměřili na hodnocení účinku podnětů v populaci s mírným deficitem (průměrný skór UPDRS III 14,4±6,1; průměrný skór MMSE 28±3), což rovněž připouští lepší schopnost zvládnout dvojí úkol. Ve 3 dalších studiích (Rochester L. et al. 2005, Rochester L. et al. 2007, Nieuwboer A. et al. 2009a) byli pacienti požádáni, aby synchronizovali své kroky se zábleskem světla generovaným světelnou diodou připojenou k brýlím. Takové použití vizuálních podnětů se liší od podnětů použitých v této studii, takže výsledky nelze jednoduše srovnat. Mimo to byl použit motorický souběžný úkol, který je méně náročný na pozornost než kognitivní (Galletly R. a Brauer S.G. 2005). A konečně Rochester (2010) (Rochester L. et al. 2010) zkoumal účinek 3 týdenního tréninku chůze s cueingem a ne okamžitý efekt podnětů.

Sluchové podněty (Rochester L. et al. 2005, Rochester L. et al. 2007, Nieuwboer A. et al. 2009a, Nanhoe-Mahabier W. et al. 2012) nebo strategie se sebeinstruováním (Lohnes C.A. a Earhart G.M. 2011) mohou být účinnější než vizuální cueing při chůzi se souběžným druhým úkolem. Lohnes a spol. (Lohnes C.A. a Earhart G.M. 2011) pravděpodobně nepotvrdili účinek sluchových podnětů při dvojím úkolu proto, že použili náročnější kognitivní druhotný úkol. Tato otázka tedy zůstává kontroverzní.

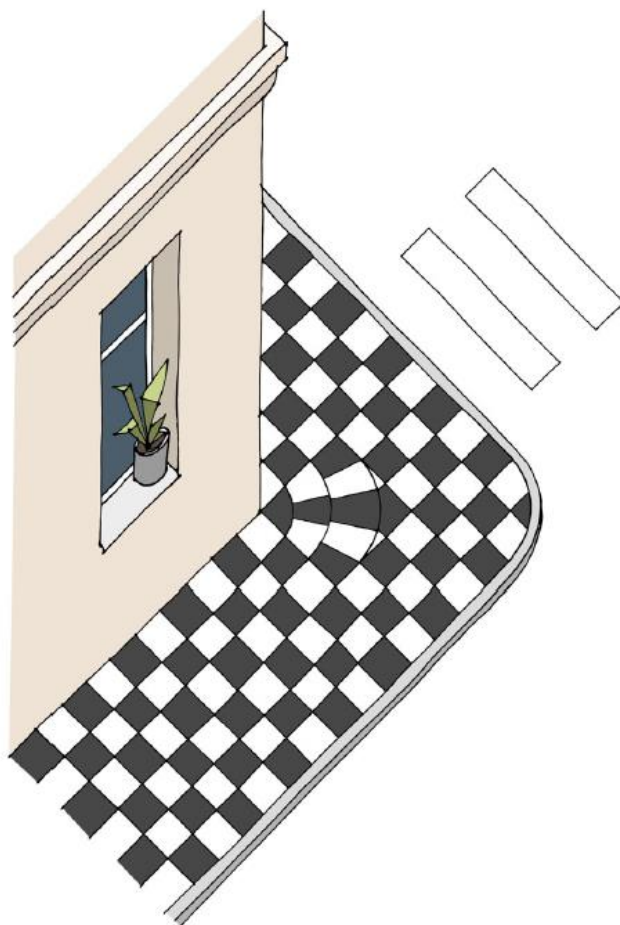
Přestože medián efektu dvou-úkolové úlohy na počet kroků při otáčení byl 0,0 pro všechny podlahové vzory, průměr by mohl naznačovat určitý účinek diagonálních virtuálních čtverců a malých virtuálních čtverců. V prvním případě byla průměrná hodnota efektu dvojího úkolu nejnižší, zatímco v druhém případě nejvyšší (viz tabulka 5). Efekt dvou-úkolové úlohy na počet kroků při otočce na velkých diagonálních čtvercích byl pozitivní u 45 % pacientů a u 29 % byl roven 0,0. Může to tedy znamenat, že někteří pacienti používali při otáčení právě tyto diagonální podlahové čtverce. Takové podlahové vzory by tedy mohly být zabudovány do rohů chodníků, jak je naznačeno na obrázku 10. Naopak průměrný efekt souběžných dvou úkolů na počet

kroků při otáčení na malých podlahových čtvercích se zvýšil o více než 50 % u téměř 47 % pacientů (nebo dokonce o více než 100 % u 5 pacientů a o 200 % u 1 pacienta). Lze tedy vyvodit, že malé čtverce jsou pravděpodobně nejméně vhodné, protože zatěžují pozornost.

Limitace této studie zahrnují relativně malý počet pacientů a testování pouze v laboratorních podmínkách. Budoucí studie by proto měly ověřit současná zjištění v reálných situacích a ve větší skupině testovaných. Navíc byla většina použitých vzorů v této studii virtuální, jejich pozitivní účinek by měl být ověřen tedy i u reálných.

6.1. Závěr

Ze současných dat vyplývá, že pacientům s PN prospívají velké příčné vizuální podněty, které lze začlenit do vzorů podlah v exteriéru i interiéru. Jelikož veřejné vnitřní i venkovní prostory mohou být a bývají upravovány s ohledem na osoby s určitým onemocněním, je vhodné rozšířit legislativu tak, aby se zohlednily i poruchy chůze u pacientů s PN.



Obrázek 10: Možné využití podlahového vzoru v rohu, kde by mohl pomáhat při otáčení.

7. Studie 3: Validace české verze dotazníku na freezing chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených hlubokou stimulací mozku

7.1. Abstrakt

Dotazník na freezing chůze (FoG-Q) je rychlý a citlivý nástroj pro hodnocení freezingu chůze (FoG).

Cílem studie je validace české verze FoG-Q. Dalším explorativním cílem bylo vyšetřit, jak FoG-Q hodnotí přítomnost a závažnost poruchy chůze u pacientů léčených hlubokou mozkovou stimulací (DBS) v jejich úplném OFF stavu. Studie byla průřezovou validační studií.

Přeložili jsme FoG-Q podle standardizovaného validačního protokolu. Vyšetřili jsme 35 pacientů s PN léčených STN-DBS, u kterých jsme hodnotili anamnézu, škálu UPDRS, Hoehnové a Yahra, Mini Mental State Examination, baterii hodnotící frontální funkce, FoG-Q, zkrácenou verzi dotazníku diagnostiky strachu z pádů a Beckovu škálu deprese – druhá verze. UPDRS III, klinické a instrumentální vyšetření chůze bylo provedeno ve stavech bez medikace a vypnutou DBS (OFF MED / DBS OFF) a bez medikace se zapnutou DBS (OFF MED / DBS ON).

Vnitřní konzistence FoG-Q byla vynikající ($\alpha = 0,91$), stejně jako konvergentní (významné korelace s položkou UPDRS II položka 14, UPDRS III položka 29, několik parametrů TUG a skór FoG) a divergentní validita (žádná souvislost s UPDRS I). Ve stavu OFF MED / DBS OFF koreloval celkový skór FoG-Q s UPDRS III položkami 29, 30 a PIGD subskórem, variabilitou času kroku a negativně s délkou a rychlostí kroku. Limitací studie byl relativně malý počet vyšetřených.

Závěrem lze říci, že český překlad FoG-Q je validní. Co se týče chůze a rovnováhy, FoG-Q odráží do jisté míry nativní stav onemocnění u pacientů léčených vysokofrekvenční STN-DBS.

7.2. Summary

The Freezing of Gait Questionnaire (FoG-Q) is a fast and sensitive assessment tool for freezing (FoG).

The objective of the study is for validation of a Czech version of FoG-Q. A further, explorative aim was to examine what FoG-Q indicates about the presence and severity

of gait impairment in patients treated with DBS in their full OFF state. The study was a cross-sectional validation study.

We translated FoG-Q following standardized validation protocol. We assessed 35 patients with PD and STN DBS using history taking, UPDRS, Hoehn and Yahr staging, Mini Mental State Examination, Frontal Assessment Battery, FoG-Q, Short Falls Efficacy Scale International, and Beck Depression Inventory, Second Edition. UPDRS III, clinical and instrumental gait assessment, was repeated OFF MED/DBS OFF and OFF MED/DBS ON.

Internal consistency of FoG-Q was excellent ($\alpha = 0.91$) as well as convergent (significant correlations with UPDRS II item 14, UPDRS III item 29, several TUG parameters, and FoG Score) and divergent validity (no association with UPDRS I). OFF MED/DBS OFF, the total FoG-Q score correlated with UPDRS III items 29, 30, and PIGD subscore, step time variability, and negatively with step length and velocity. Limitation of the study is a relatively small sample size.

In conclusion, the Czech translation of FoG-Q is valid. With respect to gait and balance, FoG-Q does, to a certain extent, reflect the native state of the disease in patients treated with high frequency STN DBS.

7.3. Úvod

Zamrzání při chůzi čili freezing chůze (FoG; z angl. Freezing of gait) je paroxysmální porucha chůze charakterizovaná neschopností vyprodukovat efektivní sled pohybů formujících krok navzdory záměru chůze (Giladi N. et al. 2013). Při rozvoji FoG, mají pacienti dojem, že mají chodidla přilepená k zemi (De Ferrari A.R. et al. 2015). FoG doprovází řadu onemocnění včetně synukleinopatií, mezi které patří Parkinsonova nemoc (PN) či mnohočetná systémová atrofie (MSA), ale také další nemoci, jako je progresivní supranukleární obrna, normotenzní hydrocefalus nebo vaskulární parkinsonismus (Nieuwboer A. a Giladi N. 2013). U PN, která je nejčastější, je FoG udáván asi u 26 % pacientů, a to dokonce již před zahájením léčby levodopou (Bloem B.R. et al. 2004), prevalence FoG v pokročilých stádiích narůstá až na 80% (Nieuwboer A. a Giladi N. 2013). Pacienti vnímají FoG jako obzvlášť nepříjemný symptom, který významně ovlivňuje četnost pádů, úroveň aktivity a kvalitu života (Tan D. et al. 2012). FoG je objektivně obtížně hodnotitelný příznak, protože i pacienti, kteří

popisují FoG, jej často nemají v průběhu klinického vyšetření neurologem (Nieuwboer A. et al. 1998). Klíčovou roli při hodnocení FoG hrají subjektivní metody jako je dotazník na zamrzání při chůzi zvaný Freezing of Gait Questionnaire (FoG-Q) (Giladi N. et al. 2000), jeho nová verze New Freezing of Gait Questionnaire (NFoG-Q) (Nieuwboer A. et al. 2009b) nebo autoevaluační verze FoG-Q (FoG-Qsa) (Nilsson M.H. et al. 2010). Současný zlatý standard, který jednoznačně klasifikuje pacienta jako „freezera“, je přímé zachycení FoG zkušeným vyšetřujícím (Snijders A.H. et al. 2012a). Podrobnější objektivní analýzu FoG by měli provádět 3 nezávislí odborní pozorovatelé pomocí strukturovaného vyšetření s video záznamem k posouzení složitějších úkolů při chůzi, včetně zatáček a chůze v úzkém prostoru (Schaafsma J. et al. 2003). Dotazník FoG-Q je validován (Giladi N. et al. 2009), používá se proto po celém světě (Nilsson M.H. a Hagell P. 2009, Baggio J.A.O. et al. 2012, Vogler A. et al. 2014, Tambasco N. et al. 2015, Candan S.A. et al. 2019) a je doporučován i Výborem MDS pro hodnocení (Bloem B.R. et al. 2016) jako rychlý a citlivý nástroj pro hodnocení FoG v klinické praxi, zejména v kombinaci s opakovanými otočkami na místě. FoG-Q, který původně vyvinul Giladi et al. (Giladi N. et al. 2000), se skládá ze šesti otázek souvisejících s FoG a chůzí. Dvě otázky, které se obecně zabývají obtížemi při chůze (bez zvláštního ohledu na FoG), jsou ve skutečnosti nejčastěji uváděnou slabinou tohoto dotazníku, protože představují možnost falešné pozitivivity u non-freezerů (Bloem B.R. et al. 2016). FoG-Q prokazatelně informuje o subjektivně prožitém FoG (Giladi N. et al. 2009). Nejčastější je FOG související s OFF stavy (Giladi N. et al. 2000, Schaafsma J. et al. 2003, Giladi N. et al. 2009). Ne všichni pacienti s PN však znají svůj plný stav OFF, např. pacienti léčení hlubokou mozkovou stimulací (DBS), kteří mají DBS prakticky vždy zapnutou.

Proto si lze položit otázku, zda nízký FoG-Q skór ukazuje na nepřítomnost FoG při úplném OFF nebo ne, a tedy zda rozlišuje mezi freezery a non-freezery. Ačkoli je FoG-Q běžně používán i v této populaci pacientů, není podle našich znalostí dokumentováno, zda či co naznačuje o nativním stavu onemocnění u pacientů s pokročilým onemocněním, léčených DBS. Cílem této studie bylo validovat českou verzi FoG-Q. Explorativním cílem bylo dále ověřit, jak FoG-Q ukazuje na přítomnost a závažnost poruchy chůze u pacientů léčených DBS v jejich úplném OFF stavu, tj. bez léků (MED) OFF a DBS OFF.

7.4. Pacienti a metody

7.4.1. Mezikulturní adaptace FoG-Q

Dostali jsme povolení od N. Giladiho pro překlad a postupovali dále podle standardizovaného protokolu dle Beaton a kol. (Beaton D.E. et al. 2000).

Dotazník byl nezávisle přeložen dvěma zdravotníky (OG a MH), rodilými českými mluvčími, kteří mají dobré znalosti anglického jazyka. Obě verze byly porovnány a bylo dosaženo konsenzu za pomoci dalších zdravotníků (HB a ER). Pre-finální verze byla testována u 15 pacientů s PN stran správného porozumění, kdy byl každý pacient dotázán, jak rozumí jednotlivým otázkám. Pre-finální verze byla zpětně přeložena do angličtiny rodilým anglickým mluvčím s dobrými znalostmi českého jazyka, který nebyl obeznámen s originálním dotazníkem. Zpětný překlad byl poté konzultován a schválen N. Giladim. Byla testována konečná verze (viz příloha I).

7.4.2. Pacienti

Třicet pět česky hovořících pacientů s PN, léčených DBS subthalamického jádra (STN-DBS), z Extrapiramidového centra Neurologické kliniky bylo zavzato do studie. Kritéria pro zařazení byla klinická diagnóza PN podle diagnostických kritérií UK Brain Bank (Hughes A.J. et al. 1992), stupeň škály Hoehna a Yahrové < 5 v OFF stavu (Goetz C.G. et al. 2004), kolísající závažnost motorických komplikací a / nebo poruchy chůze podle hodnocení estrapyramidového odborníka a absence vážného kognitivního poškození, tj. skóre vyšší než 24/30 při zkoušce Mini Mental State Examination (MMSE) (Štěpánková H. et al. 2015). Vyloučení byli pacienti, pokud trpěli jinými vážnými neurologickými nebo ortopedickými stavy, které by mohly ovlivnit chůzi, nebo vážnými smyslovými deficity, jako jsou slepota nebo periferní neuropatie.

Studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (125/09). Od všech pacientů byl získán písemný informovaný souhlas.

7.4.3. Klinické a instrumentální hodnocení

Od pacientů byla nejprve odborníkem odebrána anamnéza, demografická a klinická data byla hodnocena pomocí UPDRS I, II a IV (Fahn S. 1987); škály Hoehna a Yahrové (HY) (Goetz C.G. et al. 2004); MMSE (Štěpánková H. et al. 2015); baterie hodnotící frontální funkce Frontal Assessment Battery (FAB) (Bezdicek O. et al. 2017b); FoG-Q (Giladi N. et al. 2000); zkrácené verze dotazníku diagnostiky strachu z pádů (FES-I)

(Jonasson S.B. et al. 2017); a Beckovy škály depresivity – druhé vydání (BDI-II) (Visser M. et al. 2006). Poté byli pacienti vyšetřeni ve stavu OFF MED (vysazení agonisty dopaminu po dobu 72 hodin, poslední dávka levodopy nejméně 12 hodin před testováním) s DBS ON a DBS OFF (90 min po vypnutí STN-DBS) shodným lékařem s vyhodnocením UPDRS III (Fahn S. 1987), podstoupili klinické a instrumentální hodnocení chůze. Jednalo se o test Timed Up and Go (TUG) (Podsiadlo D. a Richardson S. 1991), FoG Score (Fietzek U.M. et al. 2014) a chůzi po koberci GAITRite preferovanou rychlostí na vzdálenost 6 m. Toto vyšetření bylo provedeno ve stavu OFF MED s DBS ON. Ve stavu OFF MED a DBS OFF nebylo 11 pacientů schopno dokončit test TUG. Výskyt FOG byl přímo hodnocen zkušeným vyšetřujícím.

7.4.4. Statistická analýza

K analýze klinického stavu a demografických dat pacientů byly použity popisné statistické metody a demografické charakteristiky účastníků.

Dále jsme ověřili, zda průměrné skóry jednotlivých položek a jejich směrodatné odchylky byly srovnatelné a zda mezi položkami a součtem byla korelace nad 0,4. Efekt minimálních hodnot a stropu byly stanoveny na 15 % (McHorney C.A. a Tarlov A.R. 1995). Vnitřní konzistence byla analyzována pomocí Cronbachovy alfy (α) a analýza položek byla provedena hodnocením α po vyloučení každé ze šesti položek FoG-Q (Cronbach L.J. 1951). Hodnoty nad 0,90 byly považovány za odpovídající vysoké vnitřní konzistenci (Lance C.E. et al. 2006).

Po vizuální kontrole kvantilového grafu (Q-Q) byla testována měřítka konvergentní i divergentní validity pomocí Pearsonova korelačního koeficientu (PCC). Vypočítali jsme korelace mezi skóre FoG-Q a UPDRS, abychom posoudili, do jaké míry česká verze replikuje předchozí výsledky v původní studii FoG-Q (Giladi N. et al. 2000). Nejsilnější korelace se očekávaly s UPDRS-II (zejména s položkou 14, která se týká právě FoG-Q) a UPDRS-III s položkou 29 (chůze), s parametry testu TUG (čas, počet kroků a výskyt FoG) a s FoG skórem. Vyjma UPDRS-II byly hodnoty získány ve dvou stavech: (OFF MED + DBS ON) a (OFF MED + DBS OFF). Nejslabší korelace se očekávala u UPDRS-I (mentální stav, chování a nálada).

Další korelace byly očekávány s položkami 13 a 15 z UPDRS-II v obou stavech (OFF MED + DBS ON/OFF), celkovými skóre UPDRS-III, UPDRS-PIGD (Stebbins G.T. et al. 2013), HY škály, zkrácené verze FES-I a s několika časoprostorovými

parametry chůze, tzn. s délkou kroku, fází dvojí opory, rychlostí a variabilitou jednotlivých kroků (Nieuwboer A. et al. 2001, Bloem B.R. et al. 2004, Plotnik M. et al. 2005, Chee R. et al. 2009, Plotnik M. et al. 2012).

Statistická analýza byla provedena pomocí statistického balíčku pro sociální vědy (SPSS, verze 22.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Úroveň statistické významnosti byla stanovena na $p < 0,05$. Explorativní povaha studie vedla k závěru, že jsme nepoužili korekci na vícenásobné testování.

7.5. Výsledky

Třicetpět hodnocených pacientů s PN mělo medián věku 61 let, délku trvání nemoci 21 let a skóre HY 2,7. Celková skóre FoG-Q se pohybovala mezi 1 a 24 body s průměrem 11 bodů ($SO \pm 5,547$). Další klinické charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 6, parametry chůze v tabulce 7.

Tabulka 6: Klinická a demografická charakteristika pacientů s PN.

	Pacienti s PN (n = 35; 6 žen, 29 mužů)	
	Průměr (SO)	Medián
Věk (roky)	61 (6)	63
Trvání onemocnění (roky)	21 (5)	20
Čas od implantace DBS (roky)	5 (3)	5
TEED vlevo (J)	103 (71)	89
TEED vpravo (J)	103 (74)	76
Ekvivalent levodopy (mg)	1110 (591)	900
Škála HY	2.7 (0.7)	2,5
UPDRS III (OFF MED, DBS OFF)	47 (15)	48
UPDRS celkem (OFF MED, DBS OFF)	68 (20)	65
UPDRS celkem (OFF MED, DBS ON)	44 (18)	43
Zkrácená verze FES-I	14 (5)	13
MMSE	28 (2)	29
FAB	15 (2)	15
BDI-II	7 (5)	6

PN, Parkinsonova nemoc; TEED, celková dodaná elektrická energie; J, joule; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; DBS, hluboká mozková stimulace; Zkrácená verze FES-I, zkrácená verze dotazníku Falls Efficiency Scale-International; MED, léky; MMSE, Mini-Mental State Examination; FAB, Frontal Assessment Battery; BDI-II, Beckova škála depresivity - Druhé vydání; škála HY, škála Hoehnové a Yahra

Tabulka 7: Časoprostorové parametry chůze pacientů s PN.

	OFF MED, DBS OFF		OFF MED, DBS ON	
	Průměr (SO)	Medián	Průměr (SO)	Medián
TUG čas (s)	24,4 (45,8)	12,6	14,7 (10,5)	11,2
TUG počet kroků	22,0 (16,6)	15,0	17,5 (8,6)	15,0
Délka kroku (cm)	55,4 (15,9)	58,0	60,1 (13,8)	61,5
Fáze dvojí opory (%)	34,3 (10,6)	31,8	31,3 (19,2)	29,6
Rychlost (m/s)	1,1 (0,4)	1,1	1,2 (0,3)	1,2
Kadence (krok/min)	110,9 (19,2)	108,3	111,5 (15,4)	107,5
Variabilita délky kroku (cm)	2,57 (2,56)	1,20	2,51 (1,78)	1,89
Variabilita trvání kroku (s)	0,03 (0,04)	0,04	0,39 (2,06)	0,01

Parametry chůze pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) při vysazené medikaci (OFF MED) a současně zapnuté (DBS ON) či vypnuté DBS (DBS OFF). MED: medikace; DBS: hluboká stimulace mozku; SO: standardní odchylka; TUG: test chůze Timed Up and Go test na 3m.

Korelace položek FoG-Q se pohybovala na střední až vysoké úrovni mezi 0,75 a 0,90 (tabulka 8.). Vnitřní konzistence měřená Cronbachovým α byla 0,91 (velmi vysoká vnitřní konzistence). Na základě analýzy položek přispěly všechny položky významně k celkovému skóru FoG-Q. Položková analýza ve smyslu příspěvku jednotlivé položky k celkovému skóru vnitřní konzistence FoG-Q, tedy po vyloučení jednotlivých položek, je uvedena v tabulce 9.

Tabulka 8: Korelace položek dotazníku hodnotícího zamrznutí při chůzi

		FoG-Q položka 1	FoG-Q položka 2	FoG-Q položka 3	FoG-Q položka 4	FoG-Q položka 5	FoG-Q položka 6
FoG-Q Celkem	PCC	0.754	0.870	0.792	0.896	0.869	0.871
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

FoG-Q, Dotazník hodnotící freezing při chůzi; PCC: Pearsonův korelační koeficient; hodnota p.

Tabulka 9: Spolehlivost FoG-Q po vyloučení jednotlivých položek 1-6.

		FoG-Q položka 1	FoG-Q položka 2	FoG-Q položka 3	FoG-Q položka 4	FoG-Q položka 5	FoG-Q položka 6
FoG-Q Celkem	α	0.910	0.892	0.917	0.886	0.892	0.891

FoG-Q, Dotazník hodnotící zamrznutí (freezing) při chůzi; spolehlivost měřená pomocí Cronbachovou α .

Ve stavu OFF MED odhalila statistická analýza dále významné korelace mezi FoG-Q a UPDRS-II položkou 14 a UPDRS-III položkou 29, několika parametry TUG (čas, počet kroků a přítomnost FoG) a skórem FoG. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 10. Tyto výsledky ukazují dobrou konvergentní validitu. Naopak jsme nenašli žádnou asociaci mezi FoG-Q a UPDRS-I (mentální stav, chování a nálada), což lze interpretovat jako indikátor dobré divergentní validity.

Tabulka 10: Konvergentní validita dotazníku na freezing chůze (FoG-Q).

	PCC	hodnota p
UPDRS II položka 14	0.524	0.001
UPDRS III položka 29 (OFF MED)	0.662	< 0.001
TUG čas (OFF MED)	0.551	0.001
TUG počet kroků (OFF MED)	0.586	< 0.001
TUG freezing (OFF MED)	0.548	0.001
FoG skóre (OFF MED)	0.605	< 0.001

PCC, Pearsonův korelační koeficient; MED, léky; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; TUG, Timed Up and Go Test; FoG, freezing chůze

Celkový skór FoG-Q také významně koreloval s věkem, škálou HY, zkrácenou verzí FES-I, UPDRS-II položkou 13, UPDRS-II položkou 15, UPDRS-II celkovým skórem a UPDRS-IV dyskinezemi (položky 32 – 35), ale nikoli s UPDRS-IV motorické fluktuace (položky 36 – 39). Ve stavu OFF MED s DBS ON, koreloval celkový skór FoG-Q pozitivně s UPDRS-III položkou 29, UPDRS-III položkou 30 a UPDRS-PIGD, s celkovým skóre UPDRS, trváním fáze dvojí opory a variabilitou délky kroku. Dále negativně koreloval s délkou kroku a rychlostí. Ve stavu OFF MED s DBS OFF, koreloval celkový skór FoG-Q s UPDRS-III položkou 29., UPDRS-III položkou 30., subskórem UPDRS-PIGD a variabilitou trvání kroku, ale nikoli s celkovým skórem UPDRS. Dále jsme pozorovali negativní korelace s délkou kroku a rychlostí. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulkách 11. a 12.

Tabulka 11: Korelace dotazníku na freezing chůze (FoG-Q).

	PCC	p value
Věk	0.516	0.002
Trvání nemoci	0.030	0.864
UPDRS I celkem	0.131	0.454
UPDRS II položka 13 (pády)	0.626	< 0.001
UPDRS II položka 15 (chůze)	0.700	< 0.001
UPDRS II celkem	0.583	< 0.001
UPDRS IV Dyskineze (položky 32–35)	0.486	0.003
UPDRS IV Motorické fluktuace položky 36–39)	0.078	0.657
HY škála	0.724	< 0.001
Zkrácená verze FES-I	0.558	< 0.001

PCC, Pearsonův korelační koeficient; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; HY škála, škála Hoehnové a Yahra; Zkrácená verze FES-I, zkrácená verze Falls Efficiency Scale-International.

Tabulka 12: Korelace dotazníku na freezing chůze (FoG-Q) s klinickými parametry chůze a souvisejícími položkami

	OFF MED, DBS ON		OFF MED, DBS OFF	
	PCC	p value	PCC	p value
UPDRS III položka 29 (chůze)	0.662	< 0.001	0.686	< 0.001
UPDRS III položka 30 (stabilita)	0.611	< 0.001	0.556	0.001
UPDRS III PIGD subskóre	0.757	< 0.001	0.821	< 0.001
UPDRS III celkem	0.383	0.02	0.302	0.08
Délka kroku	- 0.616	< 0.001	- 0.505	0.01
Fáze dvojí opory	0.524	0.002	0.311	0.12
Rychlost	- 0.397	0.02	- 0.442	0.02
Kadence	0.070	0.70	- 0.016	0.94
Variabilita délky kroku	0.652	< 0.001	0.472	0.02
Variabilita trvání kroku	0.346	0.08	0.449	0.02

Položky UPDRS III ve stavu OFF MED s DBS ON a OFF. PCC, Pearsonův korelační koeficient. MED, léky; DBS, hluboká mozková stimulace; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale

7.6. Diskuse

Tato studie validovala český překlad FoG-Q. Prokázali jsme vynikající vnitřní konzistenci ($\alpha = 0,91$), která je srovnatelná s výsledky předchozích studií (Giladi N. et al. 2009, Nilsson M.H. a Hagell P. 2009, Baggio J.A.O. et al. 2012, Vogler A. et al. 2014, Tambasco N. et al. 2015, Candan S.A. et al. 2019). Česká verze FoG-Q vykazuje dobrou konvergentní platnost struktury dotazníku, jak naznačuje korelace s UPDRS II položkou 14, UPDRS III položkou 29, časem a počtem kroků TUG, výskytem FoG v TUG a skóre FoG.

Divergentní validita byla rovněž dobrá, tj. neexistovala žádná korelace s UPDRS I subskóre (mentální stav, chování a nálada). Tyto výsledky potvrzují zjištění předchozí validační studie (Giladi N. et al. 2009, Nilsson M.H. a Hagell P. 2009, Baggio J.A.O. et al. 2012, Vogler A. et al. 2014, Tambasco N. et al. 2015, Candan S.A. et al. 2019). Analýza položek a výsledky vnitřní konzistence jsou shodné se závěry Giladiho a spol. (Giladi N. et al. 2000), kteří uvádí, že žádnou z položek FoG-Q nelze vyloučit z důvodu vysoké celkové korelace položek (škálu nelze zkrátit bez porušení vnitřní konzistence položek a homogenity škály).

Skóre FoG-Q korelovala s věkem v naší skupině, což je v souladu s předchozími poznatky, kdy FoG narůstá s věkem (Jankovic J. a Kapadia A.S. 2001, Bloem B.R. et al. 2004). Ačkoli průměrný i střední věk našich pacientů byly srovnatelné s jinými validačními studii (Giladi N. et al. 2000, Giladi N. et al. 2009, Nilsson M.H. a Hagell P. 2009, Baggio J.A.O. et al. 2012, Vogler A. et al. 2014, Tambasco N. et al. 2015, Candan S.A. et al. 2019), měli naši pacienti významně delší střední dobu trvání onemocnění (medián 20 let), nebo větší jeho rozptyl (13–34 let). Stupeň HY ve stavu OFF byl přesto podobný jako u ostatních studovaných populací (Giladi N. et al. 2009, Nilsson M.H. a Hagell P. 2009, Baggio J.A.O. et al. 2012, Vogler A. et al. 2014), pravděpodobně vzhledem k léčbě DBS. Výše zmíněné delší trvání nemoci by mohlo vysvětlit nižší korelaci mezi celkovým skórem FoG-Q a délkou trvání nemoci, vedlo k silnější korelaci s UPDRS II položkami 13 (pády) a 15 (chůze) ve srovnání s jinými studii (Giladi N. et al. 2000, Giladi N. et al. 2009, Nilsson M.H. a Hagell P. 2009, Baggio J.A.O. et al. 2012, Vogler A. et al. 2014, Tambasco N. et al. 2015, Candan S.A. et al. 2019). Podobně jako Nilsson a spol. (Nilsson M.H. a Hagell P. 2009), kteří měli také delší střední trvání onemocnění (medián 20,3 roku), jsme zjistili silnější korelaci

celkového skóru FoG-Q s UPDRS II proti jiným studiím (Giladi N. et al. 2000, Giladi N. et al. 2009, Tambasco N. et al. 2015).

U pacientů při plném stavu OFF (OFF MED, DBS OFF) nekorelovala celková skóre FoG-Q s celkovým skórem UPDRS III (PCC = 0,302, $p = 0,08$) ve srovnání se stavem OFF MED s DBS ON (PCC = 0,383, $p = 0,02$).

To je pravděpodobně dáno skutečností, že FoG-Q je dotazník, který odráží pouze stav pacientům známý. Pacienti léčení DBS však povětšinou neznají svůj plný stav OFF. V tomto smyslu FoG-Q neodráží přirozený stav onemocnění v této populaci.

Odhalili jsme silnou korelaci s položkami UPDRS III, které souvisejí s chůzí (položka 29 UPDRS III), rovnováhou (položka 30 UPDRS III) nebo s oběma (PIGD subskóre), a to i v úplném stavu OFF pacientů (tabulka 12). Což lze vysvětlit skutečností, že naši pacienti byli léčení vysokofrekvenční STN DBS, která má menší účinek na chůzi, rovnováhu (Negida A. et al. 2018) a závažnost FoG (Gilat M. et al. 2018). S ohledem na chůzi a rovnováhu tedy FoG-Q do jisté míry nativní stav onemocnění u pacientů léčených vysokofrekvenční STN DBS odráží.

Dále jsme pozorovali několik korelací s časoprostorovými parametry chůze (rychlost, délka kroku a jeho variabilita), jak ve stavu OFF MED s DBS ON, tak v úplném OFF. Tato zjištění jsou v souladu s ostatními studiemi, které uvádějí zkrácení délky kroku, zvýšenou kadenci předcházející FoG, přítomnost velmi abnormální frekvence pohybů nohou během FoG, výraznou variabilitu mezi jednotlivými kroky, asymetrii kroku a variabilitu trvání fáze švihů u pacientů s PN a FoG (Nieuwboer A. et al. 2001, Bloem B.R. et al. 2004, Plotnik M. et al. 2005, Chee R. et al. 2009, Plotnik M. et al. 2012). Korelace ve stavu úplného OFF lze vysvětlit opět relativně menší účinností vysokofrekvenční STN DBS na chůzi, rovnováhu a závažnost FoG (viz výše).

V naší studii jsme zaznamenali nedostatečnou korelaci s kadencí. Pravděpodobným vysvětlením je, že ve srovnání s TUG nezahrnovala chůze po GaitRite zahájení chůze a otáčení, což jsou dva možné spouštěče FoG. Krátce před epizodou FoG se navíc zvyšuje kadence (Bloem B.R. et al. 2004). K podpoře tohoto závěru lze podotknout, že naši pacienti nevyvinuli FOG během chůze přes GaitRite, a následně nezvyšovali kadenci.

Zajímavé je, že FoG-Q ztratil svou korelaci s trváním fáze dvojí opory v úplném stavu OFF, naopak koreloval s variabilitou trvání kroků v tomto stavu. První zjištění lze vysvětlit skutečností, že pacienti v úplném stavu OFF výrazně zpomalili, což mohlo

způsobit prodloužení trvání fáze dvojí opory bez ohledu na závažnost FoG (Smulders K. et al. 2016).

Korelaci s variabilitou trvání kroku zaznamenal ve své práci již Hausdorff a kol. (Hausdorff J. et al. 2003), kteří navrhli několik vysvětlení. Mimo jiné vysvětlují „prahový“ model, ve kterém je zvýšená variabilita mezi jednotlivými kroky rizikovým faktorem pro FoG (Plotnik M. et al. 2012, Nieuwboer A. a Giladi N. 2013). Výrazné zvýšení variability trvání kroku v úplném OFF pravděpodobně odráží závažnost FoG.

Na rozdíl od dvou dříve publikovaných studií (Nilsson M.H. a Hagell P. 2009, Tambasco N. et al. 2015) jsme zjistili korelaci pouze se subskóre UPDRS IV – dyskineze (oddíl IV položky 32–35), ale ne se subskóre motorických fluktuací (oddíl IV položky 36–39). To lze opět vysvětlit specifitou naší studijní populace, tedy skutečností, že byli pacienti léčeni DBS, snižující motorické fluktuace (Negida A. et al. 2018). Rozsah souhrnného skóre položek UPDRS IV (položky 36–39) byl reálně 0–4 s průměrem i mediánem 2.

Jedním z omezení současné studie je relativně malá velikost vzorku. Toto omezení je však srovnatelné s jinými studiemi, které validovaly FoG-Q, včetně původní práce (Giladi N. et al. 2000, Nilsson M.H. a Hagell P. 2009, Vogler A. et al. 2014). Přehodnocení s větším vzorkem by bylo přesto výhodné. Jedenáct pacientů nebylo schopno dokončit vyšetření chůze ve stavu OFF MED s DBS OFF.

7.1. Závěr

Prokázali jsme, že česká verze FoG-Q je vhodným nástrojem pro hodnocení FoG u pacientů s PN a DBS bez závažného kognitivního poškození. S ohledem na náš explorativní cíl lze předpokládat, že FoG-Q odráží stav chůze a rovnováhy v nativním stavu onemocnění (plný OFF) u pacientů léčených vysokofrekvenčním STN DBS.

8. Studie 4: Porucha chůze a stability po akutní otravě methanolem

8.1. Souhrn

Neurologické následky včetně postižení chůze byly popsány u přeživších po intoxikaci methanolem; dosud však nebyla publikována žádná systematická studie.

Naším cílem bylo zhodnocení chůze a rovnováhy u skupiny osob, které se v České republice otrávil methanolem.

Vyšetřili jsme 43 pacientů (věk 46 ± 13 let) 2 až 8 měsíců po otravě methanolem a 43 zdravých kontrol. Vyšetření zahrnovalo zkrácenou verzi dotazníku diagnostiky strachu z pádů Falls Efficiency Scale (FES-I), klinické testy chůze a rovnováhy včetně testu Timed Up and Go (TUG) a analýzu chůze pomocí systému GaitRite, neurologické a neuropsychologické vyšetření, zobrazení mozku, EMG a testy konzumace alkoholu.

Devatenáct pacientů připustilo podle FES-I zhoršení rovnováhy a chůze. Sedm pacientů vykazovalo klinické známky PN, mírné až střední tíže. V TUG byli pacienti celkově pomalejší (8,8 oproti 5,7 s; $p < 0,001$) a provedli více kroků (11,1 oproti 7,9, $p < 0,001$) ve srovnání se zdravými kontrolami. Analýza chůze odhalila u pacientů kratší délku kroku (76,5 versus 88,7 cm, $p < 0,001$), prodlouženou fázi dvojí opory (18,8 versus 15,5%, $p < 0,001$) a rozšíření baze (11,3 versus 9,6 cm, $p = 0,006$). Jedenáct pacientů prokazovalo zhoršení exekutivních funkcí, tito měli vyšší kadenci ve srovnání s ostatními pacienty s normální výkonností (122,7 versus 115,0 kroku / min., $P = 0,025$). Polyneuropatie dolních končetin byla prokázána u 9 pacientů, neměla však jednoznačný efekt na parametry chůze nebo rovnováhy. Zobrazení mozku odhalilo léze zejména v oblasti bazálních ganglií.

Pacienti po otravě methanolem vykazují pomalejší chůzi o široké bazi a se zkráceným krokem, která odpovídá frontální poruše chůze. Vyšší kadence chůze spojená s exekutivním deficitem podporuje předpoklad o dysfunkci frontálních laloků v souvislosti s postižením bazálních ganglií a spojů frontálních laloků s bazálními ganglii.

8.2. Summary

Neurological sequelae including gait impairment were reported in survivors after methanol intoxication; however, no systematic study has been published so far. We aimed to analyse gait and balance impairment in a group of Czech methanol poisoning survivors.

We examined 43 patients (age 46 - 13 years) 2 to 8 months after methanol poisoning and 43 healthy controls.

Investigations contained a shortened version of Falls Efficacy Scale (FES-I), clinical tests of gait and balance including Timed Up and Go test (TUG) and gait analysis using GaitRite system, neurological and neuropsychological examination, brain imaging, EMG and tests of alcohol consumption.

Nineteen patients admitted balance and gait impairment according to FES-I. Mild to moderate parkinsonian signs showed seven patients. Patients were slower (8.8 versus 5.7 s, $p < 0.001$) and performed more steps (11.1 versus 7.9, $p < 0.001$) in TUG compared with the controls. Gait analysis revealed shorter step length (76.5 versus 88.7 cm, $p < 0.001$), increased double support phase (18.8 versus 15.5%, $p < 0.001$) and wider base of support (11.3 versus 9.6 cm, $p = 0.006$) in patients. Eleven patients had deficit of executive function and performed higher cadence compared to the patients with normal execution (122.7 versus 115.0 step/min., $p = 0.025$). Lower limb polyneuropathy was verified in 9 patients, without relation with gait or balance parameters. Neuroimaging revealed lesions mainly in the basal ganglia.

Methanol poisoning survivors presented slower wide-based gait with shortened steps corresponding with frontal gait disorder. Higher stepping cadence associated with executive deficit supported the evidence of frontal lobe dysfunction related to impairment of basal ganglia and connections in frontal cortico-basal ganglia loops.

8.3. Úvod

Methanol je bezbarvá kapalina, připomínající vůni a chutí ethanol. K intoxikaci dochází izolovaně nebo v rámci skupinových či hromadných otravy, nejčastěji v důsledku konzumace nelegálně vyráběných lihovin (Hovda K.E. et al. 2005, Paasma R. et al. 2007, Hassanian-Moghaddam H. et al. 2015). V České republice se otrava vyskytovala vzácně až do methanolové aféry mezi lety 2012-2014, kdy bylo intoxikováno 137 osob po konzumaci nápojů obsahujících pančovaný alkohol (Zakharov S. et al. 2014c, Zakharov S. et al. 2016a). U přeživších byla vysoká mortalita i výskyt zdravotních následků, i přes intenzivní lékařskou péči a odpovídající léčbu (Zakharov S. et al. 2014a, Zakharov S. et al. 2014b, Zakharov S. et al. 2015c, Zakharov S. et al. 2017b).

Vstřebání methanolu po perorálním podání je rychlé a maximálních koncentrací methanolu v séru je dosaženo během 30–60 minut po požití. Minimální letální dávka požitého methanolu u dospělých je udávána okolo 1 mg / kg tělesné hmotnosti; toxicita samotného methanolu je však relativně nízká. Za hlavní toxické účinky u lidí jsou zodpovědné produkty biotransformace v játrech (formaldehyd a kyselina mravenčí) v kombinaci s metabolickou acidózou (Liesivuori J. 1991, Barceloux D.G. et al. 2002, Zakharov S. et al. 2015a). Závažnost klinických příznaků závisí také na množství současně požitého ethanolu, vzhledem ke kompetitivní inhibici v rámci metabolické dráhy (Zakharov S. et al. 2016b, Zakharov S. et al. 2017a).

Příznaky akutní intoxikace methanolem se obvykle rozvinou po pocitech počáteční nevolnosti. Hlavními stížnostmi v úvodu jsou bolesti hlavy, nevolnost, bolest v epigastriu nebo zvracení. Po latentním období trvajícím 12–24 hodin se v některých případech mohou rozvinout poruchy zraku, epileptické záchvaty nebo dokonce rychlé zhoršení s rozvojem poruchy vědomí i náhlé smrti (Barceloux D.G. et al. 2002, Hovda K.E. et al. 2005). Biochemická analýza může prokázat závažnou metabolickou acidózu, vyšší osmolární gap, zvýšenou hladinu pCO₂, vysokou hladinu sérového laktátu a formiátu (Zakharov S. et al. 2015a).

Pozdní neurologické následky a poruchy vizu se projevují u přeživších se zpožděním několika dní až týdnů od intoxikace (Bezdicke O. et al. 2014, Nurieva O. et al. 2016). Parkinsonismus (Rietjens S. et al. 2014), pyramidové příznaky (Hageman G. et al. 1999), poruchy chůze (Riegel H. a Wolf G. 1966, McLean D.R. et al. 1980, Ley C.O. a Galí F.G. 1983, Mozaz M. et al. 1991, Davis L.E. a Adair J.C. 1999) a zřídka i dystonie (LeWitt P.A. a Martin S.D. 1988, Davis L.E. a Adair J.C. 1999, Quartarone A. et al. 2000) byly popsány již v minulosti. Zobrazovací metody mohou odhalit strukturální poškození bazálních ganglií s dominujícím postižením putamin (Pelletier J. et al. 1992). Symetrické bilaterální putaminální léze mohou mít rozsah od částečných poškození až po kompletní hemoragickou nekrózu (McLean D.R. et al. 1980, Pelletier J. et al. 1992, Glazer M. a Dross P. 1993, Vaneckova M. et al. 2015) a bývají způsobeny predilektivní akumulací kyseliny mravenčí v putaminech, kde mohou dosahovat vysokých koncentrací. Příčiny nejsou zcela jasné (Pelletier J. et al. 1992). Zvažuje se přímý toxický účinek kyseliny mravenčí vedoucí k inhibici oxidázy cytochromu c (Sefidbakht S. et al. 2007). Také snížení průtoku krve bazálními Rosenthalovými žilami při

sekundární hypotenzi v průběhu intoxikace (Glazer M. a Dross P. 1993) může hrát klíčovou roli nejen v postižení bazálních ganglií, ale i optického nervu, neboť se jedná o struktury vysoce citlivé na anoxii a metabolickou acidózu (Arora V. et al. 2007). Další hypotézou je schopnost kyseliny mravenčí zvýšit enzymatickou aktivitu dopa-B-hydroxylázy a narušit dopaminergní cestu (Finkelstein Y. a Vardi J. 2002). Sekundární myeloklastický účinek nahromaděné kyseliny mravenčí v optickém nervu může rovněž vést k poruše jeho funkce (Paasma R. et al. 2009). Méně často se vyskytuje postižení dalších struktur, jako jsou léze nucleus caudatus, mozkového kmene, mozečku či subkortikální léze bílé hmoty (McLean D.R. et al. 1980, Pelletier J. et al. 1992, Glazer M. a Dross P. 1993, Gaul H.P. et al. 1995, Anderson C.A. et al. 1997).

Dosud nebyla publikována žádná systematická studie poruch chůze po intoxikaci methanolem, ačkoli několik článků zmiňuje postižení chůze s parkinsonským vzorem, charakterizované jako pomalá šouravá (Davis L.E. a Adair J.C. 1999), s flekčním držením (McLean D.R. et al. 1980), sníženými synkinézami rukou (Mozaz M. et al. 1991), zkráceným krokem a porušenou rovnováhou (Ley C.O. a Gali F.G. 1983). Jiné práce uvádějí propulzivní chůzi se širokou bazí (Guggenheim M.A. et al. 1971) s poruchou iniciace kroku. V několika případech byly pozorovány hezitace (McLean D.R. et al. 1980) a festinace (Riegel H. a Wolf G. 1966). Ataktická (nestabilní) chůze se zhoršením při vyloučení zrakové kontroly a senzitivní porucha na akrech dolních končetin byla popsána u pacientů v Estonsku (Paasma R. et al. 2009).

Primárním cílem naší studie bylo analyzovat poruchy chůze a rovnováhy ve skupině přeživších po akutní otravě methanolem. S ohledem na předchozí práce jsme předpokládali, že převažujícím vzorec chůze bude mít parkinsonské rysy. Dále jsme se zaměřili na vyhodnocení závažnosti poškození chůze a korelaci parametrů chůze s dalšími klinickými nálezy ve skupině našich pacientů.

8.4. Pacienti a metody

Studie byla schválena etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice a byla v souladu s Helsinskou deklarácí.

Účast na studii byla nabídnuta všem 83 přeživším z celkem 137 pacientů, kteří se mezi září 2012 a lednem 2014 otrávil methanolem v rámci rozsáhlé aféry v České republice (Zakharov S. et al. 2015b). Padesát pacientů souhlasilo s účastí na studii; 7 z nich jsme museli vyloučit vzhledem k neschopnosti samostatné chůze, slepotě,

hemiparéze po předchozí mrtvici nebo odmítnutí dokončit vyšetření. Do studie bylo finálně zařazeno 43 pacientů (9 žen, 34 mužů; průměrný věk 46 ± 13 let, rozmezí 24 - 73 let) 2-8 měsíců po prokázané akutní intoxikaci methanolem. Podrobné záznamy o historii otrav a akutní péče byly centrálně shromážděny a analyzovány v Českém toxikologickém informačním centru (Zakharov S. et al. 2014c), detaily jsou k dispozici v tabulce 13.

Skupinu zdravých kontrol tvořilo 43 věkem a pohlavím odpovídajících dobrovolníků (9 žen, 34 mužů; průměrný věk 46 ± 13 let, v rozmezí 24 – 73; $p = 0,484$), kteří neměli neurologická, psychiatrická nebo jiná závažná postižení. Neužívali žádné léky působící na centrální nervový systém, připouštěli pouze příležitostnou konzumaci alkoholu, která nesplňovala kritéria škodlivého užívání. Během vyšetření nebyli pacienti ani kontroly pod vlivem alkoholu. Žádný účastník studie neměl závažné revmatické nebo ortopedické onemocnění, trauma, vrozenou malformaci dolních končetin ani jiné onemocnění ovlivňující chůzi.

Tabulka 13: Vstupní laboratorní a klinické parametry u 43 pacientů z doby akutní otravy methanolem

	Median (IQR)	min-max
S-MetOH (mg/l)	935.0 (406.0-2030.0)	85.0-7307.0
S-EtOH (mg/l)	5.0 (0.0-350.0)	0.0-4460.0
S-Kyselina mravenčí (mg/l)	610.0 (256.0-748.0)	0.0-1400.0
S-Laktát (mmol/l)	1.9 (1.4-3.7)	0.7-11.4
Arteriální pH	7.3 (7.1-7.4)	6.7-7.5
GCS	15 (15-15)	3-15
Latentní perioda (hodiny)	17.5 (12.0-36.0)	2.0-96.0
Čas do prvních projevů (hodiny)	30.0 (14.0-40.0)	1.0-96.0

Hodnoty jsou uvedeny jako medián (mezikvartilní rozsah); (minimální a maximální hodnoty). S-MetOH, koncentrace methanolu v séru; S-EtOH, koncentrace ethanolu v séru; S-Laktát, koncentrace laktátu v séru; GCS, Glasgow Coma Scale; S- sérum.

Pacienti vyplnili zkrácenou verzi dotazníků pádů Falls Efficiency Scale-International (FES-I, skóre v rozmezí 77 - 28, hranice určena na 8 bodů), která obsahuje 7 jednoduchých otázek týkajících se nestability a strachu z pádu v obvyklých každodenních činnostech (Kempen G.I. et al. 2008). Neurologické příznaky u pacientů byly hodnoceny podle mezinárodní škály „Natural History and Neuroprotection in Parkinson Plus Syndromes - Parkinson Plus Scale (NNIPPS-PPS, skóre v rozmezí 0 až 335 bodů), která hodnotí známky parkinsonismu, ale i dystonické, mozečkové, pyramidové projevy, myoklonus, bulbární / pseudobulbární, ortostatické a urologické příznaky (Payan C.A. et al. 2011). K posouzení kognitivního stavu byla použita škála Mini Mental State Exam (MMSE, skóre 0 - 30, cut off 24) (Bezdicek O. et al. 2017a), frontální baterie (FAB, skóre 0 - 18, cut off <16) byla použita k zhodnocení frontálních funkcí pro definování exekutivního deficitu (Dubois B. et al. 2000), a test Digit Span Backwards byl použit pro měření schopnosti verbální pracovní paměti. Vyšetření exekutivních funkcí byly zaměřené na iniciaci (Controlled Oral Word Association Test, COWAT (Nikolai T. et al. 2015), pracovní paměť a kognitivní flexibilitu (Test cesty, z anglického Trail Making Test - part B, TMT-B) (Bezdicek O. et al. 2012) a v neposlední řadě i inhibici (Stroopova zkouška (Bezdicek O. et al. 2015)).

Všichni vyšetřovaní podstoupili sérii klinických testů chůze a rovnováhy. Pro hodnocení funkční mobility byl použit test Timed Up and Go (TUG). Zkouška zahrnuje postavení ze židle, chůzi na 3 metry vpřed, otočku o 180° a chůzi zpět k židli, kde se vyšetřovaný posadí (Podsiadlo D. a Richardson S. 1991). Byl měřen počet kroků a čas potřebný k dokončení zkoušky.

Posturální stabilita byla hodnocena pull testem (Munhoz R. et al. 2004), který posuzuje schopnost se vyvážit po vychýlení tahem vzad za ramena. Fyziologicky vyšetřený výchylku vyrovná či může k vyrovnání provést 1 až 2 kroky. Jako abnormální je test hodnocen, pokud potřebuje k vyrovnání tři nebo více kroků vzad, nebo potřebuje pomoc druhé osoby k prevenci pádu.

Rombergova zkouška byla provedena k hodnocení statické rovnováhy (Khasnis A. a Gokula R. 2003). Během vyšetření stojí subjekt snožmo nejprve s otevřenýma očima a poté na 20 s oči zavře. Obtíže udržet i nadále klidný stoj bez úkroku po vyloučení vizuální kontroly naznačuje senzoryckou poruchu (Bohannon R.W. et al. 1984).

Funkční test dosahu (z angl. The Functional Reach Test - FRT) hodnotí stabilitu měřením maximální vzdálenosti, kterou jednotlivec dosáhne vpřed, když stojí pevně nohama na zemi se vzpaženou paží (Duncan P.W. et al. 1990). Vzdálenost je vypočtena jako rozdíl mezi počáteční a konečnou polohou hlavičky třetího metakarpu zavřené pěsti.

Test otočky o 360° (Spildooren J. et al. 2010) hodnotí dynamickou stabilitu. Vyšetřovaný provádí jednu celou otočku (360 stupňů) nejprve pohodlnou a následně maximální rychlostí ve směru a rovněž proti směru hodinových ručiček. Je zaznamenán čas a počet kroků nutných k dokončení otočení.

Pro podrobnější časoprostorovou analýzu chůze jsme použili analytický systém GaitRite. Skládá se ze 4,6 m dlouhého speciálního elektronického koberce citlivého na tlak, který je pokryt senzory uspořádanými do rastrového vzoru pro identifikaci kontaktů s podložkou během chůze. Účastníci byli instruováni, aby chodili po koberci pohodlnou preferovanou rychlostí, dále rychlou chůzí a se zavřenýma očima při preferované rychlosti. Jednotlivá vyšetření chůze byla dvakrát opakována. Získali jsme tak prostorové (délka kroku, šířka základny) a časové charakteristiky (čas kroku, doba dvojí podpory, rychlost chůze a kadence) chůze obou zkoumaných skupin.

Vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI, Gyroscan Phillips 1,5 T s následujícím protokolem: Axiální T2-vážený obraz, Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), pre-a post-contrastní T1-vážený obraz a spektrální presaturace s rekuperací inverze v koronárních řezech zaměřených na orbitální oblast) podstoupili všichni pacienti s výjimkou 3, kteří měli provedenou počítačovou tomografii (CT, nativní snímky) kvůli kontraindikacím MRI.

Pro identifikaci poruch způsobených nadměrným užíváním alkoholu byl u pacientů použit screeningový dotazník (z angl. The Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT; rozsah 0–36, cut-off 7) (Bush K. et al. 1998), neboť rizikové pití alkoholu bylo udáváno u 26 pacientů (60 % pacientů) v propouštěcích zprávách z doby intoxikace methanolem. Každý pacient dále podstoupil alkoholovou dechovou zkoušku a podrobil se laboratornímu vyšetření včetně hodnocení ethylglukuronidu v moči (EthGlu, pozitivní / negativní detekce v moči), sacharid-deficientního transferinu (CDT, normální rozmezí 0-2 %) a gama-glutamyltransferázy (GGT, normální rozmezí 0,1–0,7 lkat / l) pro objektivní posouzení. U pacientů byla rovněž provedena elektromyografie (EMG)

dolních končetin k posouzení rychlostí vedení periferních nervů v rámci pátrání po známkách polyneuropatie.

Byla provedena popisná statistika k získání demografických, klinických a chůzových proměnných. Parametry chůze byly vypočteny jako aritmetický průměr hodnot získaných ze 2 pokusů v každém stavu. Skupinové rozdíly mezi pacienty po intoxikaci methanolem a kontrolní skupinou byly vyhodnoceny pomocí dvouvýběrových testů (pro parametry s normální distribucí podle Shapiro – Wilkova testu) nebo pomocí testu Martin-Whitneyho a Wilcoxonova (parametry bez normální distribuce). Pro vyloučení vlivu délky nohy na parametry chůze byla provedena analýza kovariance (ANCOVA), délka nohy byla užita jako kovariata; ANCOVA použita též při porovnání výsledků AUDITu k vyloučení vlivu věku. Pearsonův chí-kvadrát a Spearmanův test byly provedeny za účelem posouzení korelace mezi dalšími proměnnými (tj. biochemické parametry, GCS, neuropsychologické testy, FES-I, NNIPPS a parametry chůze) a meziskupinových rozdílů u pacientů po intoxikaci methanolem s abnormálním nálezem na MRI a EMG; Testy exekutivních funkcí byly hodnoceny Mann-Whitney testem.

8.5. Výsledky

V klinickém neurologickém nálezu, hodnoceném škálou NNIPPS-PPS, jsme nenašli klinicky relevantní skupinové rozdíly v žádné subdoméně. Pouze sedm pacientů (16 %) splňovalo kritéria parkinsonismu (přítomnost bradykineze s rigiditou nebo tremorem se součtem bodů v těchto položkách NNIPPS-PPS > 4) mírné (subskóre 5–10 bodů) až střední (subskóre 11–20 bodů) tíže. Mozečkové příznaky byly patrné u 16 (37 %) subjektů s minimální tíží podle NNIPPS-PPS (cerebelární subskóre v rozmezí 1–6). Devatenáct pacientů (44 %) připustilo subjektivní potíže s rovnováhou a zhoršení chůze s celkovým skóre FES-I mezi 9 až 24 body. MMSE bylo v pásmu normy vyjma tři pacientů (7 %). FAB prokázala zhoršení frontálních funkcí u 16 pacientů (37 %). Exekutivní deficit (hodnocen na základě výkonu se skóre pod 1,5 směrodatné odchylky od normálního průměru v nejméně dvou výkonných testech, zahrnujících TMT-B, COWAT, Digit Span Backwards a Stoopův test interference) byl dokumentován u 11 pacientů (26 %). Výsledky jsou prezentovány v tabulce 14.

Parametry chůze a rovnováhy patientské a kontrolní skupiny jsou shrnuty v tabulce 15. V testu TUG byli pacienti zjevně pomalejší a chodili s větší kadencí ve srovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,001$ pro oba parametry).

Tabulka 14: Výsledky dotazníků, klinických škál a komplementárních vyšetřovacích metod u skupiny pacientů po otravě methanolem.

	Abnormální N (%)	Medián (IQR)	(min-max)
NNIPPS-PPS - celkové skóre (335)	35 (81 %)	7,0 (2,5 - 13,0)	(0 - 46)
- MENTÁLNÍ FUNKCE (40)	23 (53 %)	1,0 (0,0 - 3,5)	(0 - 10)
- PSEUDOBULBÁRNÍ PŘÍZNAKY (24)	12 (28 %)	0,0 (0,0 - 1,0)	(0 - 4)
- ADL/MOBILITA (32)	7 (16 %)	0,0 (0,0 - 0,0)	(0 - 5)
- TŘES (32)	14 (33 %)	0,0 (0,0 - 1,5)	(0 - 5)
- RIGIDITA (20)	4 (9 %)	0,0 (0,0 - 0,0)	(0 - 6)
- MYOKLONUS (12)	0 (0 %)	0,0 (0,0 - 0,0)	(0 - 0)
- KONČETINOVÁ BRADYKINEZE (32)	16 (37 %)	0,0 (0,0 - 3,0)	(0 - 12)
- AXIÁLNÍ BRADYKINEZE (24)	10 (23 %)	0,0 (0,0 - 0,0)	(0 - 4)
- OKOHYBNÉ FUNKCE (21)	4 (9 %)	0,0 (0,0 - 0,0)	(0 - 3)
- AXIÁLNÍ DYSTONIE (12)	0 (0 %)	0,0 (0,0 - 0,0)	(0 - 0)
- KONČETINOVÁ DYSTONIE (16)	0 (0 %)	0,0 (0,0 - 0,0)	(0 - 0)
- PYRAMIDOVÉ PŘÍZNAKY (4)	7 (16 %)	0,0 (0,0 - 0,0)	(0 - 3)
- MOZEČKOVÉ FUNKCE (44)	16 (37 %)	0,0 (0,0 - 1,0)	(0 - 6)
- ORTOSTATICKÉ PŘÍZNAKY (12)	14 (33 %)	0,0 (0,0 - 3,0)	(0 - 12)
- MOČOVÝ SYSTÉM (10)	0 (0 %)	0,0 (0,0 - 0,0)	(0 - 0)
MMSE (30; horní mez 24)	3 (7 %)	29,0 (27,0 - 29,0)	(15 - 30)
FAB (18; horní mez 16)	16 (37 %)	16,0 (15,0 - 17,0)	(8 - 18)
TMT-B (sekundy)		117,8 (76,0±139,0)	(37,0 - 314,0)
COWAT (počet slov)		40,6 (35,0±51,0)	(2,0 - 59,0)
Digit Span Backwards (správné body)		5,3 (22,0±45,0)	(16,0 - 89,0)
Stroop Interference (sekundy)		34,1 (11,0±15,0)	(6,0 - 25,0)
FES-I (28; cut off skóre 9)	19 (44 %)	8,0 (7,0 - 11,0)	(7 - 24)
AUDIT (36; cut off skóre 7)	22 (51 %)	8,0 (5,0 - 15,5)	(1 - 34)
EMG verifikovaná perifer PNP	9 (21 %)		
MRI abnormality	16 (37 %)		
a) předpokládaná asociace s otravou			
- Bazální ganglia (pallidum, putamen)	13 (30,2 %)		
- Mozeček (nucleus dentatus)	1 (2,3 %)		
- Kmen (pons, mezencefalon)	4 (9,3 %)		
- Subkortikální hemoragie	2 (4,7 %)		
- Atrofie optického nervu	2 (4,7 %)		
b) ostatní MR abnormality			
- Cerebrální kortikální atrofie	10 (14 %)		
- Cerebellární atrofie	1 (2,3 %)		
- Leukoaraiosa	1 (4,7 %)		
- Léze bílé hmoty	2 (4,7 %)		

Hodnoty reprezentují abnormální N (%), počet pacientů s abnormálním nálezem (procento ze všech, n=43); Medián (IQR), medián (rozmezí 1. a 3. kvartilů); (min-max), (minimální a maximální hodnoty).

Tabulka 15: Parametry chůze a rovnováhy u pacientů po otravě methanolem a skupiny kontrol.

		Methanолоvá skupina	Zdravé kontroly
TUG 3m	Čas (s)	8,8 ± 2,0***	5,7 ± 0,9
	Kroky	11,1 ± 2,2***	7,9 ± 1,2
Rychlá otočka (360°)	Čas (s)	2,1 ± 0,6***	1,6 ± 0,3
	Kroky	5,7 ± 5,0***	3,9 ± 0,8
Test funkčního dosahu	Vpřed (cm)	32,5 ± 8,2***	43,7 ± 9,4
	Vzad (cm)	23,1 ± 7,8***	32,2 ± 8,6
Rombergova zkouška	Pozitivní	2/43 (5 %)	0/43
Pull test	Abnormální	6/43 (14 %)	0/43

Časoprostorová charakteristika chůze dle systému GaitRite

Rychlost norm. (m/s)	Pohodlná chůze	1,30 ± 0,23	1,26 ± 0,23
	Rychlá chůze	1,72 ± 0,27***	2,19 ± 0,37
	Zavřené oči	1,19 ± 0,35	1,37 ± 0,23
Kadence (krok/min)	Pohodlná chůze	117,4 ± 12,7**	109,0 ± 8,9
	Rychlá chůze	134,7 ± 12,6***	148,5 ± 14,3
	Zavřené oči	117,3 ± 16,6	117,7 ± 10,4
Trvání kroku (s)	Pohodlná chůze	0,52 ± 0,06**	0,56 ± 0,05
	Rychlá chůze	0,45 ± 0,04***	0,41 ± 0,04
	Zavřené oči	0,53 ± 0,11	0,52 ± 0,45
Délka kroku (cm)	Pohodlná chůze	66,5 ± 8,3	70,3 ± 6,9
	Rychlá chůze	76,5 ± 10,2***	88,7 ± 8,8
	Zavřené oči	60,0 ± 12,7**	69,3 ± 8,9
Šíře baze (cm)	Pohodlná chůze	11,3 ± 2,9**	9,6 ± 2,2
	Rychlá chůze	11,2 ± 2,9	10,5 ± 2,9
	Zavřené oči	13,2 ± 3,4*	11,0 ± 3,4
Fáze dvojí opory (%)	Pohodlná chůze	23,2 ± 3,1	23,2 ± 2,9
	Rychlá chůze	18,8 ± 2,7***	15,5 ± 3,8
	Zavřené oči	25,3 ± 5,7	22,9 ± 3,4

Hodnoty značí průměr±směrodatná odchylka (n=43). *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ANCOVA porovnávací proti zdravým kontrolám,

Z analýzy dat získaných pomocí systému GaitRite jsou zřejmé minimální rozdíly v rychlosti chůze v pohodlném tempu u obou skupin; pacienti však vykazovali významně větší kadenci chůze proti kontrolám ($p = 0,002$), naopak zvýšení kadence při maximální rychlosti chůze bylo významně nižší než u kontrol. Při maximální rychlosti měli pacienti výrazně kratší délku kroku, delší trvání kroku, nižší rychlost a zřetelně delší trvání fáze dvojí opory chůzového cyklu ve srovnání s kontrolami (všechna $p < 0,001$). Baze byla při chůzi u pacientů rozšířená, zejména při preferované rychlosti ($p = 0,006$), a zřetelně se ještě rozšířila při chůzi se zavřenými očima ($p = 0,022$). Methanolová skupina byla pomalejší rovněž v rychlé otočce ($p < 0,001$) a pacienti dosáhli kratší vzdálenost v FRT ($p < 0,001$). Pouze dva pacienti (5 %) měli potíže v Rombergově zkoušce a u 6 pacientů byl abnormální pull test.

Pacienti s exekutivní poruchou ($N = 11$) měli signifikantně vyšší kadenci při chůzi preferovanou rychlostí ve srovnání s ostatními pacienty ($N = 32$) s normální exekucí (122,7 versus 115,0 krok / min., $Z = 2,236$, $p = 0,025$). Nebyly nalezeny významné korelace mezi žádnými parametry chůze a skóre NNIPPS-PPS, FES-I, MMSE, FAB.

Rovněž jsme neprokázali žádné významné korelace mezi parametry chůze a laboratorními parametry získanými během akutní hospitalizace po intoxikaci.

Pozitivní screening škodlivého užívání alkoholu podle AUDITu byl přítomen u 22 methanolových pacientů (51 %). Alkoholický dechový test byl negativní u všech účastníků při vyšetření, EthGlu v moči byl pozitivní u 26 (61 %), zvýšená sérová CDT zachycena u 14 (33 %) a zvýšené hladiny GGT byly zjištěny u 16 (37 %) pacientů. Pacienti s pozitivním screeningem AUDIT byli signifikantně mladší ($41,2 \pm 11,9$ versus $53,4 \pm 13,3$ let, $p = 0,004$), jinak neměli významné rozdíly v parametrech chůze či rovnováhy ve srovnání s pacienty s negativním screeningem, pokud byl vliv věku potlačen. Zajímavé je, že jsme zachytili vyšší rychlost chůze při preferované rychlosti u pacientů s pozitivním vyšetřením CDT ($1,59 \pm 0,23$ versus $1,38 \pm 0,21$ m/s, $p < 0,01$) a EthGlu ($1,52 \pm 0,25$ versus $1,12 \pm 0,16$ m/s, $p < 0,01$). Přesto se nám nepodařilo prokázat významnou korelaci mezi biochemickými parametry séra a moči a výsledky testů chůze nebo rovnováhy.

EMG verifikovaná distální polyneuropatie dolních končetin byla pouze mírného stupně. Pacienti s pozitivním nálezem na EMG byli ve srovnání s pacienty s negativním

nálezem starší (58,4±11,3 versus 42,0±12,1 let, $p < 0,001$); jiné rozdíly včetně parametrů chůze ve srovnání s ostatními pacienty však nebyly patrné.

Zobrazení mozku odhalilo léze zejména v oblasti bazálních ganglií, zahrnující bilaterální putaminální nekrózu a / nebo léze v pallidech, vzácně pak v mozkovém kmeni, mozečku a subkortikálně v bílé hmotě (více podrobností v tabulce 14).

8.6. Diskuse

Ve studii jsme se pokusili prokázat hypotézu, že pacienti po intoxikaci methanolem trpí parkinsonskou poruchou chůze, jak vyplývalo z předchozích prací (Riegel H. a Wolf G. 1966, McLean D.R. et al. 1980, Ley C.O. a Gali F.G. 1983, Mozaz M. et al. 1991, Davis L.E. a Adair J.C. 1999). Skupinová analýza vyšetření chůze potvrdila zkrácení kroku a nižší maximální rychlost s neschopností přizpůsobit dobu trvání kroku k získání odpovídající rychlosti u methanolových pacientů ve srovnání se zdravými jedinci. Tyto parametry však nejsou specifické pouze pro parkinsonskou chůzi. Při klinickém vyšetření chůze jsme nepozorovali další typické parkinsonské rysy, jako je např. flekční držení těla, snížení synkinézy paží, freezing chůze, hezitace (McLean D.R. et al. 1980) nebo propulsivní chůzi (Guggenheim M.A. et al. 1971). Kromě 7 subjektů, neměla většina pacientů při neurologickém vyšetření dle skóre NNIPPS-PPS známky parkinsonismu žádné.

Výsledky analýzy chůze mohou mít i alternativní interpretaci rozdílů mezi methanolovou skupinou a zdravými kontrolami (Snijders A.H. et al. 2007). Konkrétně, rozšíření baze při pohodlné chůzi může být patrné při mozečkové ataxii (Ebersbach G. et al. 1999, Hudson C.C. a Krebs D.E. 2000), vestibulární poruše (Herdman S. 1990) nebo poškození propiocepce (Horak F.B. 2001). Klinicky relevantní známky mozečkového postižení ani vestibulární poruchy jsme však během neurologického vyšetření, ani dle subskóre NNIPPS-PPS neprokázali. Nálezy na zobrazení mozku také tuto domněnku nepodporují, neboť pouze jeden pacient měl mozečkovou lézi a jeden výraznou mozečkovou atrofii. V úvahu by mohla připadat senzorická ataxie, vzhledem k nálezu chůze o široké bazi, která se zhoršuje zavřením očí. Nicméně distální senzorická polyneuropatie dolních končetin byla verifikována EMG pouze u jedné pětiny pacientů a její přítomnost nevykazovala žádný dokumentovaný vliv na parametry chůze nebo rovnováhy.

Všechny výsledky nás tedy vedou k předpokladu, že typ poruchy chůze podložené analýzou chůze u methanolových pacientů odpovídá poruše frontálního typu (Nutt J. et al. 1993), neboli poruše chůze z vyšších etází (z anglického higher-level gait disorder) (Nutt J.G. 2013, Danoudis M. et al. 2016), někdy též označované jako ataxie chůze (Meyer J.S. a Barron D.W. 1960, Tyrrell P. 1994), parkinsonismus dolní poloviny těla (Fitzgerald P.M. a Jankovic J. 1989), marche a petits pas nebo vaskulární parkinsonismus (Vizcarra J.A. et al. 2015). Frontální porucha chůze je obvykle charakterizována jako pomalejší, o široké bazi, se zkrácenými kroky, doprovázená posturální nestabilitou a strachem z pádu, s normálními synkinezemi horních končetin a nepřítomností klidového třesu (Thompson P.D. 2001). U pacientů byla většina těchto příznaků dokumentována při srovnání se zdravou kontrolní skupinou. Zpomalení chůze v porovnání s kontrolami bylo zřejmé nejen v TUG, ale i potvrzeno počítačovou analýzou rychlé chůze. Dále bylo u methanolových pacientů prokázáno rozšíření baze, zkrácení kroku a vyšší kadence kroků. Schopnost zvýšit rychlost chůze zvýšením kadence kroků je také u poruchy frontálního typu obvykle narušena (Danoudis M. et al. 2016), naopak u PN tato zůstává zachována (Morris M.E. et al. 1994a). Dále byl referován strach z pádu se zvýšeným skóre FES-I, který společně s pomalejším otáčením a horším výkonem ve FRT u methanolových pacientů proti kontrolám odráží porušenou statickou a dynamickou rovnováhu.

Předpokládaná přítomnost poruchy chůze frontálního typu u pacientů byla dále podpořena nálezem poruchy dalších frontálních funkcí. V předchozích pracích byl dokumentován kognitivní deficit frontálního typu u pacientů po akutní otravě methanolem (Bezdicek O. et al. 2014). V souladu s těmito výsledky jsme prokázali kognitivní pokles dle FAB a zejména exekutivní poruchu, která koreluje s vyšší kadencí kroků při pohodlné chůzi. Exekutivní dysfunkce je popisována v literatuře v souvislosti s poruchou stability chůze a zvýšeným rizikem pádu (Woollacott M. a Shumway-Cook A. 2002, Hausdorff J.M. et al. 2005, Springer S. et al. 2006) a typicky doprovází frontální poruchu chůze (Thompson P.D. 2001).

Porucha frontálních funkcí odráží přerušené spoje mezi kůrou a bazálními ganglii (Nutt J.G. 2013). Zobrazení mozku obvykle nejsou schopná zachytit specifickou vysvětlující patologii a zachycují spíše nespecifické nálezy, jako jsou difúzní subkortikální změny bílé hmoty, které mohou být spojeny s tzv. vaskulárním

parkinsonismem, ale i s abnormalitami chůze a rovnováhy u jinak relativně zdravých starších osob (Kreisel S.H. et al. 2013, Vizcarra J.A. et al. 2015). Naopak typickými nálezy na MRI po intoxikaci methanolem jsou strukturální poškození bazálních ganglií (McLean D.R. et al. 1980, Pelletier J. et al. 1992, Glazer M. a Dross P. 1993), které bylo prokázáno i u jedné třetiny našich pacientů, včetně typické oboustranné putaminální nekrózy a lézí v pallidu [61, 62]. Přesto se nám nepodařilo ve skupině pacientů prokázat statisticky významnou souvislost mezi zobrazovacími nálezy a parametry chůze. Vysvětlením by mohlo být, že se u pacientů jednalo převážně o subklinické postižení, které bylo detekovatelné pouze na základě podrobné analýzy chůze, avšak bez zjevného klinického korelátu během standardního neurologického vyšetření.

Hlavním omezením studie byla nemožnost vyšetřit nejvíce postižené subjekty po intoxikaci methanolem vzhledem k vysoké mortalitě, případně neschopnosti samostatné chůze těžce postižených jedinců. Dále nemůžeme jasně vyloučit vliv chronické konzumace alkoholu u pacientů při porovnání s kontrolami bez odpovídající anamnézy alkoholismu, ačkoli chybí korelace mezi parametry chůze a biochemickými nebo EMG nálezy. V dalším výzkumu bude vhodné posoudit vývoj prokázaného neurologického deficitu v čase v rámci prospektivní studie.

8.1. Závěr

Přeživší po otravě methanolem nemají typický parkinsonský typ chůze. Pacienti po otravě methanolem mají ve srovnání se zdravými kontrolami pomalejší chůzi o široké bazi se zkráceným krokem, která odpovídá poruše frontálního typu. Přítomnost dysfunkce frontálního laloku je dále podpořena prokázanou vyšší kadencí chůze a exekutivní dysfunkcí. Nálezy souvisí s poruchou funkce bazálních ganglií a jejich spojení s frontální kůrou jako následek otravy methanolem.

9. Souhrn

Subjektivní potíže s chůzí nebo rovnováhou včetně strachu z pádu referovala většina pacientů s pokročilou PN, léčených kombinací dopaminergní medikace a DBS v provedené 1. studii. Analýza chůze odhalila u těchto pacientů menší rychlost se zkrácenou délkou kroku, zachovalou šíří baze, delším trváním fáze dvojí opory a vyšší variabilitou délky kroku ve srovnání se zdravými kontrolami. Cueing s 3D vizuálními podněty u pacientů s PN léčených STN-DBS významně zkrátil fázi dvojí opory chůzového cyklu. DBS byla naopak účinnější v prodloužení délky kroku a zvýšení rychlosti chůze. Ačkoli většina vyšetřované PN skupiny referovala i výskyt FoG v každodenním životě, významný vliv DBS či vizuálního cueingu na FoG se nepodařilo prokázat, pravděpodobně kvůli velmi malému počtu zachycených epizod během vyšetření. Na základě výsledků lze přesto předpokládat, že je výhodná kombinace obou metod (3D vizuálního cueingu a DBS) i s ohledem na odlišný mechanismus účinku. V budoucnu je však vhodné se zaměřit na optimalizaci vzdáleností rozestupů vizuálních podnětů, včetně dynamického přizpůsobení, a jejich využití během rehabilitace. Zároveň, jak vyplývá z 2. studie, pacientům s PN prospívají zejména velké příčné vizuální podněty, které by bylo vhodné začlenit do vzorů podlah v exteriéru i interiéru.

Ve 3. studii jsme prokázali, že česká verze dotazníku na freezing chůze FoG-Q je vhodným nástrojem pro hodnocení FoG u pacientů s PN a DBS bez závažného kognitivního poškození. Rovněž z výsledků vyplývá, že dotazník FoG-Q je schopen do jisté míry odrážet stav chůze a rovnováhy v nativním stavu onemocnění (plný OFF) u pacientů léčených vysokofrekvenčním STN DBS.

U pacientů po akutní methanolové otravě ve 4. studii byla prokázána nejen pomalejší rychlost, ale i rozšíření baze a zkrácení kroku v porovnání se zdravými dobrovolníky. Porucha chůze však proti očekávání neodpovídá parkinsonskému, ale frontálnímu typu. Přítomnost frontální poruchy podporuje i prokázaná vyšší kadence chůze a deficit exekutivní dysfunkcí. Pravděpodobným podkladem je porušení bazálních ganglií a jejich spojů s frontální kůrou jako následek otravy methanolem.

10. Conclusion

Subjective gait or balance difficulties, including fear of falling, were reported in majority of the patient with advanced PD in the 1st study. Gait analysis revealed a lower speed with shorter stride length, longer duration of the double support phase, and greater stride length variability compared to healthy controls. Cueing with 3D visual stimuli in patients with PD treated with STN-DBS shortened the duration of the double support phase of the gait cycle. The DBS was, on the other hand, more effective in prolonging step length and increasing gait speed. Although the investigated PD group in the 1. study reported also occurrence of FOG in everyday life, the results did not revealed any significant effect of DBS or visual cueing on FOG, probably due to a low number of captured FOG episodes during the examination. Based on the results, it can be assumed that a combination of both methods (3D visual cueing and DBS) is beneficial. However, it is recommendable to focus in the future research on optimal distance of visual spatial cueing, including dynamic adjustment, and use during rehabilitation. The PD patients benefit from especially large transverse visual stimuli as shown in the 2nd study, which would be appropriate to incorporate into the floor patterns in the exterior and interior.

In the 3rd study, we demonstrated that the Czech version of the FoG-Q gait freezing questionnaire is a valid tool to evaluate FoG in patients with PN and DBS without severe cognitive impairment. The results also show that the FoG-Q is able to reflect the state of gait and balance in the native state of the disease (full OFF) in patients treated with high-frequency STN DBS.

Patients after an acute methanol poisoning in the 4th study showed slower gait speed, but also a widened base of support and shortened step length in comparison with healthy controls. The gait disorder, however, does not correspond with parkinsonian, but the frontal type of gait. The presence of frontal lobe dysfunction is further supported by the proven higher gait cadence and deficit in executive functions. The probable explanation is in dysfunction of the basal ganglia and their connection with the frontal cortex as a result of the methanol poisoning.

Seznam zkratek

ANCOVA	analýza kovariací
AUDIT	skreeningový dotazník Alcohol Use Disorders Identification Test
CDT	karbohydrát-deficientní transferin
CLR	mozečková lokomoční oblast (z angl. cerebellar locomotor region)
CNS	centrální nervový systém
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
CPG	míšní centrum lokomoce
DBS	hluboká mozková stimulace (z angl. deep brain stimulation)
EMG	Elekromyografie
EthGlu	Ethylglukuronid
FAB	baterie hodnotící frontální funkce (z angl. Frontal Assessment Battery)
FES-I	dotazník diagnostiky strachu z pádů (z angl. Falls Efficiency Scale International)
FLAIR	sekvence MRI Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRI	funkční magnetická rezonance
FoG	freezing chůze (zamrzání při chůzi)
FoG-Q	dotazník hodnotící zamrznutí (freezing) při chůzi (z angl. Freezing of Gait Questionnaire)
FRT	funkční test dosahu (z angl. The Functional Reach Test)
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GGT	gama-glutamyltransferáza
HY	škála Hoehnové a Yahra
L-DOPA	levodopa (l-3,4-dihydroxyfenylalanin)
m.	sval (z lat. musculus)
MCID	minimální klinicky významný rozdíl
MLR	mezencefalická lokomoční oblast
MMSE	skreeningový test Mini Mental State Exam
MRI	zobrazení magnetickou rezonancí
NIRS	blízká infračervená spektroskopie (z angl. near infrared spectroscopy)
NNIPPS-PPS	škála atypického parkinsonismu Natural History and Neuroprotection in Parkinson Plus Syndromes - Parkinson Plus Scale
PET	pozitronová emisní tomografie
PIGD	axiální příznaky
PN	Parkinsonova nemoc
PPN	pedunkulopontinní jádro
SO	směrodatná odchylka
SPECT	jednofotonová emisní počítačová tomografie
STN	subthalamické jádro
TMT-B	test cesty – část B (z angl. Trail Making Test – part B)
TUG	test chůze Timed Up and Go
UPDRS	škála hodnocení parkinsonismu Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Seznam použité literatury

- Aarsland D., Zaccai J. a Brayne C. (2005). "A systematic review of prevalence studies of dementia in parkinson's disease." *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* **20**(10): 1255-1263.
- Afifi A.K. a Bergman R.A. (1998). *Functional neuroanatomy*, McGraw-hill New York.
- Almeida Q., Frank J., Roy E., Jenkins M., Spaulding S., Patla A. a Jog M. (2005). "An evaluation of sensorimotor integration during locomotion toward a target in parkinson's disease." *Neuroscience* **134**(1): 283-293.
- Ambler Z., Bednařík J. a Růžička E. (2010). "Klinická neurologie, speciální část." Praha: Triton.
- Anderson C.A., Rubinstein D., Filley C.M. a Stears J.C. (1997). "Mr enhancing brain lesions in methanol intoxication." *J Comput Assist Tomogr* **21**(5): 834-836.
- Armstrong D. (1986). "Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat." *Progress in neurobiology* **26**(4): 273-361.
- Armstrong D. a Edgley S. (1988). "Discharges of interpositus and purkinje cells of the cat cerebellum during locomotion under different conditions." *The Journal of physiology* **400**(1): 425-445.
- Armstrong D.M. (1988). "The supraspinal control of mammalian locomotion." *The Journal of physiology* **405**: 1.
- Arora V., Nijjar I.B., Multani A.S., Singh J.P., Abrol R., Chopra R. a Attri R. (2007). "Mri findings in methanol intoxication: A report of two cases." *Br J Radiol* **80**(958): e243-246.
- Ayyappa E. (1997). "Normal human locomotion, part 1: Basic concepts and terminology." *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics* **9**(1): 10-17.
- Baggio J.A.O., Curtarelli M.B., Rodrigues G.R. a Tumas V. (2012). "Validity of the brazilian version of the freezing of gait questionnaire." *Arquivos de neuro-psiquiatria* **70**(8): 599-603.
- Baker R. (2007). "The history of gait analysis before the advent of modern computers." *Gait & posture* **26**(3): 331-342.
- Bakker M., De Lange F.P., Helmich R.C., Scheeringa R., Bloem B.R. a Toni I. (2008). "Cerebral correlates of motor imagery of normal and precision gait." *Neuroimage* **41**(3): 998-1010.
- Balsters J.H., Cussans E., Diedrichsen J., Phillips K.A., Preuss T.M., Rilling J.K. a Ramnani N. (2010). "Evolution of the cerebellar cortex: The selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules." *Neuroimage* **49**(3): 2045-2052.
- Bamberg S.J.M., LaStayo P., Dibble L., Musselman J. a Raghavendra S.K.D. (2006). Development of a quantitative in-shoe measurement system for assessing balance: Sixteen-sensor insoles. 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE.
- Barceloux D.G., Bond G.R., Krenzelok E.P., Cooper H., Vale J.A. a American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol P. (2002). "American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning." *J Toxicol Clin Toxicol* **40**(4): 415-446.
- Barthel C., Nonnekes J., Van Helvert M., Haan R., Janssen A., Delval A., Weerdesteyn V., Debû B., Van Wezel R. a Bloem B.R. (2018). "The laser shoes: A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in parkinson disease." *Neurology* **90**(2): e164-e171.
- Barthélemy D., Willerslev-Olsen M., Lundell H., Biering-Sørensen F. a Nielsen J.B. (2015). Assessment of transmission in specific descending pathways in relation to gait and balance following spinal cord injury. *Progress in brain research*, Elsevier. 218: 79-101.
- Bauby C.E. a Kuo A.D. (2000). "Active control of lateral balance in human walking." *Journal of biomechanics* **33**(11): 1433-1440.

- Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F. a Ferraz M.B. (2000). "Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures." *Spine* **25**(24): 3186-3191.
- Beeler J.A., Petzinger G. a Jakowec M.W. (2013). "The enemy within: Propagation of aberrant corticostriatal learning to cortical function in parkinson's disease." *Frontiers in neurology* **4**: 134.
- Begg R., Wytch R. a Major R. (1989). "Instrumentation used in clinical gait studies: A review." *Journal of medical engineering & technology* **13**(6): 290-295.
- Benabid A.-L., Pollak P., Louveau A., Henry S. a De Rougemont J. (1987). "Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the vim thalamic nucleus for bilateral parkinson disease." *Stereotactic and functional neurosurgery* **50**(1-6): 344-346.
- Bennett D.A., Beckett L.A., Murray A.M., Shannon K.M., Goetz C.G., Pilgrim D.M. a Evans D.A. (1996). "Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people." *New England Journal of Medicine* **334**(2): 71-76.
- Berg K.O., Wood-Dauphinee S.L., Williams J.I. a Maki B. (1992). "Measuring balance in the elderly: Validation of an instrument." *Canadian journal of public health* **83**(Suppl 2): S7-S11.
- Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K. a Seitelberger F. (1973). "Brain dopamine and the syndromes of parkinson and huntington clinical, morphological and neurochemical correlations." *Journal of the neurological sciences* **20**(4): 415-455.
- Bezdicke O., Klempir J., Liskova I., Michalec J., Vaneckova M., Seidl Z., Janikova B., Miovsky M., Hubacek J. a Diblik P. (2014). "Sequelae of methanol poisoning for cognition." *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* **77**(3): 320-325.
- Bezdicke O., Lukavsky J., Stepankova H., Nikolai T., Axelrod B.N., Michalec J., Růžička E. a Kopecek M. (2015). "The prague stroop test: Normative standards in older czech adults and discriminative validity for mild cognitive impairment in parkinson's disease." *Journal of clinical and experimental neuropsychology* **37**(8): 794-807.
- Bezdicke O., Michalec J., Vaneckova M., Klempir J., Liskova I., Seidl Z., Janikova B., Miovsky M., Hubacek J. a Diblik P. (2017a). "Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective." *Alcohol* **59**: 27-35.
- Bezdicke O., Motak L., Axelrod B.N., Preiss M., Nikolai T., Vyhnaek M., Poreh A. a Ruzicka E. (2012). "Czech version of the trail making test: Normative data and clinical utility." *Archives of Clinical Neuropsychology* **27**(8): 906-914.
- Bezdicke O., RuziĀka F., Mazancova A.F., Roth J., Dusek P., Mueller K., RuziĀka E. a Jech R. (2017b). "Frontal assessment battery in parkinson's disease: Validity and morphological correlates." *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* **23**(8): 675.
- Bilney B., Morris M. a Webster K. (2003). "Concurrent related validity of the gaitrite® walkway system for quantification of the spatial and temporal parameters of gait." *Gait & posture* **17**(1): 68-74.
- Blin O., Ferrandez A., Pailhous J. a Serratrice G. (1991). "Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in parkinson's disease." *Journal of the neurological sciences* **103**(1): 51-54.
- Bloem B.R., Grimbergen Y.A., van Dijk J.G. a Munneke M. (2006). "The "posture second" strategy: A review of wrong priorities in parkinson's disease." *Journal of the neurological sciences* **248**(1-2): 196-204.
- Bloem B.R., Hausdorff J.M., Visser J.E. a Giladi N. (2004). "Falls and freezing of gait in parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena." *Mov Disord* **19**(8): 871-884.
- Bloem B.R., Marinus J., Almeida Q., Dibble L., Nieuwboer A., Post B., Ruzicka E., Goetz C., Stebbins G. a Martinez-Martin P. (2016). "Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in parkinson's disease: Critique and recommendations." *Movement Disorders* **31**(9): 1342-1355.

- Bodis-Wollner I. a Yahr M.D. (1978). "Measurements of visual evoked potentials in parkinson's disease." *Brain: a journal of neurology* **101**(4): 661.
- Bohannon R.W., Larkin P.A., Cook A.C., Gear J. a Singer J. (1984). "Decrease in timed balance test scores with aging." *Physical therapy* **64**(7): 1067-1070.
- Bohnen N., Müller M., Koeppe R., Studenski S., Kilbourn M., Frey K. a Albin R. (2009). "History of falls in parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity." *Neurology* **73**(20): 1670-1676.
- Bohnen N.I., Kanel P., Zhou Z., Koeppe R.A., Frey K.A., Dauer W.T., Albin R.L. a Müller M.L. (2019). "Cholinergic system changes of falls and freezing of gait in parkinson's disease." *Annals of neurology* **85**(4): 538-549.
- Boonstra T.A., van der Kooij H., Munneke M. a Bloem B.R. (2008). "Gait disorders and balance disturbances in parkinson's disease: Clinical update and pathophysiology." *Current opinion in neurology* **21**(4): 461-471.
- Bostan A.C., Dum R.P. a Strick P.L. (2013). "Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia." *Trends in cognitive sciences* **17**(5): 241-254.
- Bradley W.G. (2004). *Neurology in clinical practice: Principles of diagnosis and management*, Taylor & Francis. 1: 2545.
- Brach J.S., Perera S., Studenski S., Katz M., Hall C. a Verghese J. (2010). "Meaningful change in measures of gait variability in older adults." *Gait Posture* **31**(2): 175-179.
- Braun M. a Whitcombe E. (1999). "Marey, muybridge, and londe: The photography of pathological locomotion." *History of Photography* **23**(3): 218-224.
- Bryant M.S., Rintala D.H., Hou J.G., Charness A.L., Fernandez A.L., Collins R.L., Baker J., Lai E.C. a Protas E.J. (2011). "Gait variability in parkinson's disease: Influence of walking speed and dopaminergic treatment." *Neurological research* **33**(9): 959-964.
- Bulens C., Meerwaldt J., Van der Wildt G. a Keemink C. (1986). "Contrast sensitivity in parkinson's disease." *Neurology* **36**(8): 1121-1121.
- Buril J, P B., Pokorná A, Kováčová I a Baláž M (2020). "Pacient s parkinsonovou nemocí v datových zdrojích národního zdravotnického informačního systému." *Cesk Slov Neurol N* **5**(83/116(5)): 550-554.
- Burn D., Rowan E., Allan L., Molloy S., O'brien J. a McKeith I. (2006). "Motor subtype and cognitive decline in parkinson's disease, parkinson's disease with dementia, and dementia with lewy bodies." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **77**(5): 585-589.
- Burnfield M. (2010). "Gait analysis: Normal and pathological function." *Journal of Sports Science and Medicine* **9**(2): 353.
- Bush K., Kivlahan D.R., McDonnell M.B., Fihn S.D. a Bradley K.A. (1998). "The audit alcohol consumption questions (audit-c): An effective brief screening test for problem drinking." *Archives of internal medicine* **158**(16): 1789-1795.
- Buzzi U.H., Stergiou N., Kurz M.J., Hageman P.A. a Heidel J. (2003). "Nonlinear dynamics indicates aging affects variability during gait." *Clinical biomechanics* **18**(5): 435-443.
- Cahalin L.P., Mathier M.A., Semigran M.J., Dec G.W. a DiSalvo T.G. (1996). "The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure." *Chest* **110**(2): 325-332.
- Candan S.A., Çatiker A. a Özcan T.Ş. (2019). "Psychometric properties of the turkish version of the freezing of gait questionnaire for patients with parkinson's disease." *Neurol Sci Neurophysiology* **36**(1): 44.
- Capaday C. (2002). "The special nature of human walking and its neural control." *TRENDS in Neurosciences* **25**(7): 370-376.
- Carpinella I., Crenna P., Calabrese E., Rabuffetti M., Mazzoleni P., Nemni R. a Ferrarin M. (2007). "Locomotor function in the early stage of parkinson's disease." *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering* **15**(4): 543-551.

- Castrioto A., Lozano A.M., Poon Y.Y., Lang A.E., Fallis M. a Moro E. (2011). "Ten-year outcome of subthalamic stimulation in parkinson disease: A blinded evaluation." *Arch Neurol* **68**(12): 1550-1556.
- Cohen J.D., Perlstein W.M., Braver T.S., Nystrom L.E., Noll D.C., Jonides J. a Smith E.E. (1997). "Temporal dynamics of brain activation during a working memory task." *Nature* **386**(6625): 604-608.
- Courtine G., De Nunzio A.M., Schmid M., Beretta M.V. a Schieppati M. (2007). "Stance-and locomotion-dependent processing of vibration-induced proprioceptive inflow from multiple muscles in humans." *Journal of neurophysiology* **97**(1): 772-779.
- Cronbach L.J. (1951). "Coefficient alpha and the internal structure of tests." *psychometrika* **16**(3): 297-334.
- Curtze C., Nutt J.G., Carlson-Kuhta P., Mancini M. a Horak F.B. (2015). "Levodopa i sa d ouble- e dged s word for b alance and g ait in p eople w ith p arkinson's d isease." *Movement disorders* **30**(10): 1361-1370.
- Danoudis M., Ganesvaran G. a lansek R. (2016). "Disturbances of automatic gait control mechanisms in higher level gait disorder." *Gait & Posture* **48**: 47-51.
- Davis L.E. a Adair J.C. (1999). "Parkinsonism from methanol poisoning: Benefit from treatment with anti-parkinson drugs." *Movement disorders* **14**(3): 520-522.
- Dawes H., Enzinger C., Johansen-Berg H., Bogdanovic M., Guy C., Collett J., Izadi H., Stagg C., Wade D. a Matthews P. (2008). "Walking performance and its recovery in chronic stroke in relation to extent of lesion overlap with the descending motor tract." *Experimental brain research* **186**(2): 325-333.
- De Ferrari A.R., Lagravinese G., Pelosin E., Pardini M., Serrati C., Abbruzzese G. a Avanzino L. (2015). "Freezing of gait and affective theory of mind in parkinson disease." *Parkinsonism & related disorders* **21**(5): 509-513.
- de Melo Roiz R., Cacho E.W.A., Cliquet Jr A. a Quagliato E.M.A.B. (2011). "Analysis of parallel and transverse visual cues on the gait of individuals with idiopathic parkinson's disease." *International Journal of Rehabilitation Research* **34**(4): 343-348.
- De Nunzio A.M., Grasso M., Nardone A., Godi M. a Schieppati M. (2010). "Alternate rhythmic vibratory stimulation of trunk muscles affects walking cadence and velocity in parkinson's disease." *Clinical Neurophysiology* **121**(2): 240-247.
- De Rossi S., Lenzi T., Vitiello N., Donati M., Persichetti A., Giovacchini F., Vecchi F. a Carrozza M.C. (2011). Development of an in-shoe pressure-sensitive device for gait analysis. 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE.
- Deane K., Jones D., Playford E., Ben-Shlomo Y. a Clarke C. (2001). "Physiotherapy for patients with parkinson's disease: A comparison of techniques." *The cochrane database of systematic reviews*(3): CD002817-CD002817.
- Deuschl G., Bain P., Brin M. a Committee A.H.S. (1998). "Consensus statement of the movement disorder society on tremor." *Movement disorders* **13**(S3): 2-23.
- Dieterich M. a Brandt T. (1993). "Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs." *Annals of neurology* **33**(3): 292-299.
- Dietz V. (1992). "Human neuronal control of automatic functional movements: Interaction between central programs and afferent input." *Physiological reviews* **72**(1): 33-69.
- Dietz V. (2003). "Spinal cord pattern generators for locomotion." *Clinical Neurophysiology* **114**(8): 1379-1389.
- Dodel R.C., Singer M., Köhne-Volland R., Szucs T., Rathay B., Scholz E. a Oertel W.H. (1998). "The economic impact of parkinson's disease." *Pharmacoeconomics* **14**(3): 299-312.
- Donovan S., Lim C., Diaz N., Browner N., Rose P., Sudarsky L., Tarsy D., Fahn S. a Simon D. (2011). "Laserlight cues for gait freezing in parkinson's disease: An open-label study." *Parkinsonism & related disorders* **17**(4): 240-245.

- Dorsey E.R. a Bloem B.R. (2018). "The parkinson pandemic—a call to action." *JAMA neurology* **75**(1): 9-10.
- Doty R.L. (2007). "Olfaction in parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* **13**: S225-S228.
- Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. a Pillon B. (2000). "The fab: A frontal assessment battery at bedside." *Neurology* **55**(11): 1621-1626.
- Duncan P.W., Weiner D.K., Chandler J. a Studenski S. (1990). "Functional reach: A new clinical measure of balance." *Journal of gerontology* **45**(6): M192-M197.
- Duysens J., Clarac F. a Cruse H. (2000). "Load-regulating mechanisms in gait and posture: Comparative aspects." *Physiological reviews* **80**(1): 83-133.
- Ebersbach G., Sojer M., Valldeoriola F., Wissel J., Müller J., Tolosa E. a Poewe W. (1999). "Comparative analysis of gait in parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy." *Brain* **122**(7): 1349-1355.
- Ehgoetz Martens K.A., Ellard C.G. a Almeida Q.J. (2014). "Does anxiety cause freezing of gait in parkinson's disease?" *PLoS One* **9**(9): e106561.
- Eidelberg D., Moeller J.R., Ishikawa T., Dhawan V., Spetsieris P., Chaly T., Robeson W., Dahl J.R. a Margouleff D. (1995). "Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and pet." *Journal of Nuclear Medicine* **36**(3): 378-383.
- Enright P.L. (2003). "The six-minute walk test." *Respiratory care* **48**(8): 783-785.
- Espay A., Fasano A., Van Nuenen B., Payne M., Snijders A. a Bloem B. (2012). "'On' state freezing of gait in parkinson disease: A paradoxical levodopa-induced complication." *Neurology* **78**(7): 454-457.
- Fahn S. (1987). "Unified parkinson's disease rating scale, in: S. Fahn, cd. Marsden, db. Calne, m. Goldstein, recent developments in parkinson's disease." *Macmillan Health Care Information* **2**: 153-163.
- Faist M., Xie J., Kurz D., Berger W., Maurer C., Pollak P. a Lücking C. (2001). "Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in parkinson's disease." *Brain* **124**(8): 1590-1600.
- Fasano A., Laganieri S.E., Lam S. a Fox M.D. (2017). "Lesions causing freezing of gait localize to a cerebellar functional network." *Annals of neurology* **81**(1): 129-141.
- Fasano A., Romito L.M., Daniele A., Piano C., Zinno M., Bentivoglio A.R. a Albanese A. (2010). "Motor and cognitive outcome in patients with parkinson's disease 8 years after subthalamic implants." *Brain* **133**(9): 2664-2676.
- Feigin V.L., Abajobir A.A., Abate K.H., Abd-Allah F., Abdulle A.M., Abera S.F., Abyu G.Y., Ahmed M.B., Aichour A.N. a Aichour I. (2017). "Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015." *The Lancet Neurology* **16**(11): 877-897.
- Ferraye M., Debu B., Fraix V., Xie-Brustolin J., Chabardes S., Krack P., Benabid A. a Pollak P. (2008). "Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in parkinson disease." *Neurology* **70**(16 Part 2): 1431-1437.
- Fietzek U.M., Schroeteler F.E., Ziegler K., Zwosta J. a Ceballos-Baumann A.O. (2014). "Physiotherapy leads to short term effects in pd patients with freezing of gait - a randomized crossover trial." *Movement Disorders* **29**: S238-S238.
- Finkelstein Y. a Vardi J. (2002). "Progressive parkinsonism in a young experimental physicist following long-term exposure to methanol." *Neurotoxicology* **23**(4-5): 521-525.
- Fitzgerald P.M. a Jankovic J. (1989). "Lower body parkinsonism: Evidence for vascular etiology." *Movement Disorders* **4**(3): 249-260.
- Fukuyama H., Ouchi Y., Matsuzaki S., Nagahama Y., Yamauchi H., Ogawa M., Kimura J. a Shibasaki H. (1997). "Brain functional activity during gait in normal subjects: A spect study." *Neuroscience letters* **228**(3): 183-186.

- Gai W., Halliday G., Blumbergs P., Geffen L. a W BLESSING W. (1991). "Substance p-containing neurons in the mesopontine tegmentum are severely affected in parkinson's disease." *Brain* **114**(5): 2253-2267.
- Galletly R. a Brauer S.G. (2005). "Does the type of concurrent task affect preferred and cued gait in people with parkinson's disease?" *Australian Journal of Physiotherapy* **51**(3): 175-180.
- Gaul H.P., Wallace C.J., Auer R.N. a Fong T.C. (1995). "Mr findings in methanol intoxication." *AJNR Am J Neuroradiol* **16**(9): 1783-1786.
- Giladi N. (2001). "Freezing of gait. Clinical overview." *Advances in neurology* **87**: 191-197.
- Giladi N., Horak F.B. a Hausdorff J.M. (2013). "Classification of gait disturbances: Distinguishing between continuous and episodic changes." *Movement disorders* **28**(11): 1469-1473.
- Giladi N., McDermott M.P., Fahn S., Przedborski S., Jankovic J., Stern M., Tanner C. a Parkinson Study G. (2001a). "Freezing of gait in pd: Prospective assessment in the datatop cohort." *Neurology* **56**(12): 1712-1721.
- Giladi N., Shabtai H., Rozenberg E. a Shabtai E. (2001b). "Gait festination in parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* **7**(2): 135-138.
- Giladi N., Shabtai H., Simon E., Biran S., Tal J. a Korczyn A. (2000). "Construction of freezing of gait questionnaire for patients with parkinsonism." *Parkinsonism & related disorders* **6**(3): 165-170.
- Giladi N., Tal J., Azulay T., Rascol O., Brooks D.J., Melamed E., Oertel W., Poewe W.H., Stocchi F. a Tolosa E. (2009). "Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with parkinson's disease." *Mov Disord* **24**(5): 655-661.
- Gilat M., de Lima A.L.S., Bloem B.R., Shine J.M., Nonnekes J. a Lewis S.J. (2018). "Freezing of gait: Promising avenues for future treatment." *Parkinsonism & related disorders* **52**: 7-16.
- Gilman S., Koeppe R., Nan B., Wang C.-N., Wang X., Junck L., Chervin R., Consens F. a Bhaumik A. (2010). "Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes." *Neurology* **74**(18): 1416-1423.
- Ginis P., Heremans E., Ferrari A., Bekkers E.M., Canning C.G. a Nieuwboer A. (2017). "External input for gait in people with parkinson's disease with and without freezing of gait: One size does not fit all." *Journal of neurology* **264**(7): 1488-1496.
- Ginis P., Nackaerts E., Nieuwboer A. a Heremans E. (2018). "Cueing for people with parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives." *Annals of physical and rehabilitation medicine* **61**(6): 407-413.
- Givon U., Zeilig G. a Achiron A. (2009). "Gait analysis in multiple sclerosis: Characterization of temporal-spatial parameters using gaitrite functional ambulation system." *Gait & posture* **29**(1): 138-142.
- Glazer M. a Dross P. (1993). "Necrosis of the putamen caused by methanol intoxication: Mr findings." *AJR Am J Roentgenol* **160**(5): 1105-1106.
- Goetz C.G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C., Stebbins G.T., Counsell C., Giladi N., Holloway R.G., Moore C.G. a Wenning G.K. (2004). "Movement disorder society task force report on the hoehn and yahr staging scale: Status and recommendations the movement disorder society task force on rating scales for parkinson's disease." *Movement disorders* **19**(9): 1020-1028.
- Golbe L.I. (1991). "Young-onset parkinson's disease: A clinical review." *Neurology* **41**(2 Part 1): 168-168.
- Golestanirad L., Elahi B., Graham S.J., Das S. a Wald L.L. (2016). "Efficacy and safety of pedunculopontine nuclei (ppn) deep brain stimulation in the treatment of gait disorders: A meta-analysis of clinical studies." *Canadian Journal of Neurological Sciences* **43**(1): 120-126.
- Griffin H., Greenlaw R., Limousin P., Bhatia K., Quinn N. a Jahanshahi M. (2011). "The effect of real and virtual visual cues on walking in parkinson's disease." *Journal of neurology* **258**(6): 991-1000.

- Grillner S., Wallén P., Saitoh K., Kozlov A. a Robertson B. (2008). "Neural bases of goal-directed locomotion in vertebrates—an overview." *Brain research reviews* **57**(1): 2-12.
- Grillner S. a Zangger P. (1979). "On the central generation of locomotion in the low spinal cat." *Experimental Brain Research* **34**(2): 241-261.
- Group D.-B.S.f.P.s.D.S. (2001). "Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in parkinson's disease." *New England Journal of Medicine* **345**(13): 956-963.
- Guggenheim M.A., Couch J.R. a Weinberg W. (1971). "Motor dysfunction as a permanent complication of methanol ingestion: Presentation of a case with a beneficial response to levodopa treatment." *Archives of neurology* **24**(6): 550-554.
- Hageman G., Van der Hoek J., Van Hout M., van der Laan G., Steur E.J., De Bruin W. a Herholz K. (1999). "Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy, and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure." *Journal of neurology* **246**(3): 198-206.
- Hallett M. (2008). "The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait." *Mov Disord* **23 Suppl 2**: S439-443.
- Hallett M. (2012). "Parkinson's disease tremor: Pathophysiology." *Parkinsonism & related disorders* **18**: S85-S86.
- Han J., Kim E., Jung J., Lee J., Sung H. a Kim J. (2014). "Effect of muscle vibration on spatiotemporal gait parameters in patients with parkinson's disease." *Journal of physical therapy science* **26**(5): 671-673.
- Hanakawa T. (2016). "Organizing motor imageries." *Neuroscience research* **104**: 56-63.
- Hanakawa T., Katsumi Y., Fukuyama H., Honda M., Hayashi T., Kimura J. a Shibasaki H. (1999). "Mechanisms underlying gait disturbance in parkinson's disease: A single photon emission computed tomography study." *Brain* **122**(7): 1271-1282.
- Harcourt-Smith W.E. a Aiello L.C. (2004). "Fossils, feet and the evolution of human bipedal locomotion." *Journal of anatomy* **204**(5): 403-416.
- Hardwick R.M., Caspers S., Eickhoff S.B. a Swinnen S.P. (2018). "Neural correlates of action: Comparing meta-analyses of imagery, observation, and execution." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **94**: 31-44.
- Hass C.J., Bishop M., Moscovich M., Stegemöller E.L., Skinner J., Malaty I.A., Shukla A.W., McFarland N. a Okun M.S. (2014). "Defining the clinically meaningful difference in gait speed in persons with parkinson disease." *Journal of Neurologic Physical Therapy* **38**(4): 233-238.
- Hassanian-Moghaddam H., Nikfarjam A., Mirafzal A., Saberinia A., Nasehi A.A., Masoumi Asl H. a Mmaryan N. (2015). "Methanol mass poisoning in iran: Role of case finding in outbreak management." *J Public Health (Oxf)* **37**(2): 354-359.
- Hausdorff J., Schaafsma J., Balash Y., Bartels A., Gurevich T. a Giladi N. (2003). "Impaired regulation of stride variability in parkinson's disease subjects with freezing of gait." *Experimental brain research* **149**(2): 187-194.
- Hausdorff J.M. (2005). "Gait variability: Methods, modeling and meaning." *Journal of neuroengineering and rehabilitation* **2**(1): 19.
- Hausdorff J.M. (2009). "Gait dynamics in parkinson's disease: Common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling." *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* **19**(2): 026113.
- Hausdorff J.M., Yogev G., Springer S., Simon E.S. a Giladi N. (2005). "Walking is more like catching than tapping: Gait in the elderly as a complex cognitive task." *Experimental Brain Research* **164**(4): 541-548.
- Heckers S., Geula C. a Mesulam M.M. (1992). "Cholinergic innervation of the human thalamus: Dual origin and differential nuclear distribution." *Journal of Comparative Neurology* **325**(1): 68-82.

- Helmich R.C., Hallett M., Deuschl G., Toni I. a Bloem B.R. (2012). "Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: A tale of two circuits?" *Brain* **135**(11): 3206-3226.
- Helmich R.C., Toni I., Deuschl G. a Bloem B.R. (2013). "The pathophysiology of essential tremor and parkinson's tremor." *Current neurology and neuroscience reports* **13**(9): 378.
- Hepp-Reymond M.-C., Trouche E. a Wiesendanger M. (1974). "Effects of unilateral and bilateral pyramidotomy on a conditioned rapid precision grip in monkeys (macaca fascicularis)." *Experimental brain research* **21**(5): 519-527.
- Herdman S. (1990). Assessment and treatment of balance disorders in the vestibular-deficient patient. In: Duncan pw (ed.). *Balance: Proceedings of the apta forum*. 1990: 87-94
Alexandria, VA: APTA.
- Heremans E., Nieuwboer A. a Vercruyse S. (2013). "Freezing of gait in parkinson's disease: Where are we now?" *Current neurology and neuroscience reports* **13**(6): 350.
- Hikosaka O., Nakahara H., Rand M.K., Sakai K., Lu X., Nakamura K., Miyachi S. a Doya K. (1999). "Parallel neural networks for learning sequential procedures." *Trends in neurosciences* **22**(10): 464-471.
- Hirsch E.C., Graybiel A.M., Duyckaerts C. a Javoy-Agid F. (1987). "Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in parkinson disease and in progressive supranuclear palsy." *Proceedings of the National Academy of Sciences* **84**(16): 5976-5980.
- Hobson J., Edwards N. a Meara R. (2001). "The parkinson's disease activities of daily living scale: A new simple and brief subjective measure of disability in parkinson's disease." *Clinical Rehabilitation* **15**(3): 241-246.
- Hodson G., Wilkes E., Azevedo S. a Battaglione T. (2017). Methanol in wine. In: *Bio web of conferences*, EDP Sciences 2017: p. 02028.
- Hoehn M. a Yahr M. (1967). "Parkinsonism: Onset, progression." and mortality. *Neurology* **50**(2): 318-318.
- Horak F.B. (2001). "Postural ataxia related to somatosensory loss." *Adv Neurol* **87**: 173-182.
- Horak F.B., Wrisley D.M. a Frank J. (2009). "The balance evaluation systems test (bestest) to differentiate balance deficits." *Physical therapy* **89**(5): 484-498.
- Hoshi E., Tremblay L., Féger J., Carras P.L. a Strick P.L. (2005). "The cerebellum communicates with the basal ganglia." *Nature neuroscience* **8**(11): 1491-1493.
- Hovda K.E., Hunderi O.H., Tafjord A.B., Dunlop O., Rudberg N. a Jacobsen D. (2005). "Methanol outbreak in norway 2002-2004: Epidemiology, clinical features and prognostic signs." *J Intern Med* **258**(2): 181-190.
- Hubble J.P., Cao T., Hassanein R., Neuberger J. a Roller W. (1993). "Risk factors for parkinson's disease." *Neurology* **43**(9): 1693-1693.
- Hudson C.C. a Krebs D.E. (2000). "Frontal plane dynamic stability and coordination in subjects with cerebellar degeneration." *Experimental brain research* **132**(1): 103-113.
- Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson S. a Lees A.J. (1993). "A clinicopathologic study of 100 cases of parkinson's disease." *Archives of neurology* **50**(2): 140-148.
- Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L. a Lees A.J. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **55**(3): 181-184.
- Chang F.C., Tsui D.S., Mahant N., Wolfe N., Kim S.D., Ha A.D., Drury M., Griffith J.M. a Fung V.S. (2015). "24 h levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce falls and "unresponsive" freezing of gait in parkinson's disease." *Parkinsonism & Related Disorders* **21**(3): 317-320.
- Chaudhuri K.R., Healy D.G. a Schapira A.H. (2006). "Non-motor symptoms of parkinson's disease: Diagnosis and management." *The Lancet Neurology* **5**(3): 235-245.

- Chee R., Murphy A., Danoudis M., Georgiou-Karistianis N. a Iansek R. (2009). "Gait freezing in parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction." *Brain* **132**(8): 2151-2160.
- Chen K.Y. a David R Bassett J. (2005). "The technology of accelerometry-based activity monitors: Current and future." *Medicine & Science in Sports & Exercise* **37**(11): S490-S500.
- Ichinohe N., Mori F. a Shoumura K. (2000). "A di-synaptic projection from the lateral cerebellar nucleus to the laterodorsal part of the striatum via the central lateral nucleus of the thalamus in the rat." *Brain research* **880**(1-2): 191-197.
- Isaias I.U. a Tagliati M. (2008). *Deep brain stimulation programming for movement disorders. Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*, Springer: 361-397.
- ISO I. 21542: 2011 building construction–accessibility and usability of the built environment.
- Jacobs J.V., Horak F.B., Van Tran K. a Nutt J.G. (2006). "An alternative clinical postural stability test for patients with parkinson's disease." *Journal of neurology* **253**(11): 1404-1413.
- Jacobs J.V., Lou J.-S., Kraakevik J.A. a Horak F.B. (2009). "The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without parkinson's disease." *Neuroscience* **164**(2): 877-885.
- Jaeger L., Marchal-Crespo L., Wolf P., Riener R., Michels L. a Kollias S. (2014). "Brain activation associated with active and passive lower limb stepping." *Frontiers in human neuroscience* **8**: 828.
- Jahn K., Deutschländer A., Stephan T., Kalla R., Hüfner K., Wagner J., Strupp M. a Brandt T. (2008a). *Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. Progress in brain research*, Elsevier. 171: 353-362.
- Jahn K., Deutschländer A., Stephan T., Kalla R., Wiesmann M., Strupp M. a Brandt T. (2008b). "Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum." *Neuroimage* **39**(2): 786-792.
- Jahn K., Deutschländer A., Stephan T., Strupp M., Wiesmann M. a Brandt T. (2004). "Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging." *Neuroimage* **22**(4): 1722-1731.
- Jahn K., Wagner J., Deutschlander A., Kalla R., Hufner K., Stephan T., Strupp M. a Brandt T. (2009). "Human hippocampal activation during stance and locomotion." *Annals of the New York Academy of Sciences* **1164**(1): 229-235.
- Jankovic J. (2003). "Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs." *Neurological disease and therapy* **59**: 71-108.
- Jankovic J. a Kapadia A.S. (2001). "Functional decline in parkinson disease." *Archives of neurology* **58**(10): 1611-1615.
- Janssen S., Bolte B., Nonnekes J., Bittner M., Bloem B.R., Heida T., Zhao Y. a van Wezel R.J. (2017). "Usability of three-dimensional augmented visual cues delivered by smart glasses on (freezing of) gait in parkinson's disease." *Frontiers in neurology* **8**: 279.
- Janssen S., Soneji M., Nonnekes J. a Bloem B.R. (2016). "A painted staircase illusion to alleviate freezing of gait in parkinson's disease." *J Neurol* **263**(8): 1661-1662.
- Janura M., Vařeka I., Lehnert M., Svoboda Z., Klugarová J., Elfmark M. a Vařeková R. (2012). "Metody biomechanické analýzy pohybu." Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci: 200.
- Jonasson S.B., Nilsson M.H. a Lexell J. (2017). "Psychometric properties of the original and short versions of the falls efficacy scale-international (fes-i) in people with parkinson's disease." *Health and quality of life outcomes* **15**(1): 116.
- Kaewput W., Thongprayoon C., Petnak T., Chewcharat A., Boonpheng B., Bathini T., Vallabhajosyula S. a Cheungpasitporn W. (2020). "Inpatient burden and mortality of methanol intoxication in the united states." *The American Journal of the Medical Sciences*.
- Kakkar A.K. a Dahiya N. (2015). "Management of parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy." *European journal of pharmacology* **750**: 74-81.

- Karachi C., Grabli D., Bernard F.A., Tandé D., Wattiez N., Belaid H., Bardinet E., Prigent A., Nothacker H.-P. a Hunot S. (2010). "Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in parkinson disease." *The Journal of clinical investigation* **120**(8): 2745-2754.
- Keijsers N., Admiraal M., Cools A., Bloem B. a Gielen C. (2005). "Differential progression of proprioceptive and visual information processing deficits in parkinson's disease." *European Journal of Neuroscience* **21**(1): 239-248.
- Keizer K. a Kuypers H. (1989). "Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (macaca fascicularis)." *Experimental brain research* **74**(2): 311-318.
- Kempen G.I., Yardley L., Van Haastregt J.C., Zijlstra G.R., Beyer N., Hauer K. a Todd C. (2008). "The short fes-i: A shortened version of the falls efficacy scale-international to assess fear of falling." *Age and ageing* **37**(1): 45-50.
- Kervio G., Carre F. a Ville N.S. (2003). "Reliability and intensity of the six-minute walk test in healthy elderly subjects." *Medicine and science in sports and exercise* **35**(1): 169-174.
- Keus S., Munneke M., Graziano M., Paltamaa J., Pelosin E., Domingos J., Brühlmann S., Ramaswamy B., Prins J. a Struiksma C. (2014). "European physiotherapy guideline for parkinson's disease." The Netherlands: KNGF/ParkinsonNet.
- Kharb A., Saini V., Jain Y. a Dhiman S. (2011). "A review of gait cycle and its parameters." *IJCEM International Journal of Computational Engineering & Management* **13**: 78-83.
- Khasnis A. a Gokula R. (2003). "Romberg's test." *Journal of postgraduate medicine* **49**(2): 169.
- Kim R., Kim H.J., Shin C., Park H., Kim A., Paek S.H. a Jeon B. (2019). "Long-term effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on freezing of gait in parkinson's disease." *J Neurosurg* **131**(6): 1797-1804.
- Kirtley C. (2006). *Clinical gait analysis: Theory and practice*, Elsevier Health Sciences.
- Koechlin E., Ody C. a Kouneiher F. (2003). "The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex." *Science* **302**(5648): 1181-1185.
- Kopecek M., Stepankova H., Lukavsky J., Ripova D., Nikolai T. a Bezdicek O. (2017). "Montreal cognitive assessment (moca): Normative data for old and very old czech adults." *Applied Neuropsychology: Adult* **24**(1): 23-29.
- Krack P., Batir A., Van Blercom N., Chabardes S., Fraix V., Ardouin C., Koudsie A., Limousin P.D., Benazzouz A. a LeBas J.F. (2003). "Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease." *New England Journal of Medicine* **349**(20): 1925-1934.
- Krebs D.E., Edelstein J.E. a Fishman S. (1985). "Reliability of observational kinematic gait analysis." *Physical Therapy* **65**(7): 1027-1033.
- Kreisel S.H., Blahak C., Bazner H., Inzitari D., Pantoni L., Poggesi A., Chabriat H., Erkinjuntti T., Fazekas F., Ferro J.M., Langhorne P., O'Brien J., Scheltens P., Visser M.C., Wahlund L.O., Waldemar G., Wallin A. a Hennerici M.G. (2013). "Deterioration of gait and balance over time: The effects of age-related white matter change--the ladis study." *Cerebrovasc Dis* **35**(6): 544-553.
- Kumar S., Vendhan G.V., Awasthi S., Tiwari M. a Sharma V. (2008). "Relationship between fear of falling, balance impairment and functional mobility in community dwelling elderly." *Indian Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* **19**(2): 48-52.
- La Fougere C., Zwergal A., Rominger A., Förster S., Fesl G., Dieterich M., Brandt T., Strupp M., Bartenstein P. a Jahn K. (2010). "Real versus imagined locomotion: A [18f]-fdg pet-fmri comparison." *Neuroimage* **50**(4): 1589-1598.
- Lackner J. a Levine M. (1979). "Changes in apparent body orientation and sensory localization induced by vibration of postural muscles: Vibratory myesthetic illusions." *Aviation, space, and environmental medicine*, **50**: 346-354.

- Lajoie Y., Teasdale N., Cole J., Burnett M., Bard C., Fleury M., Forget R., Paillard J. a Lamarre Y. (1996). "Gait of a deafferented subject without large myelinated sensory fibers below the neck." *Neurology* **47**(1): 109-115.
- Lance C.E., Butts M.M. a Michels L.C. (2006). "The sources of four commonly reported cutoff criteria: What did they really say?" *Organizational research methods* **9**(2): 202-220.
- Lee M.S., Rinne J.O. a Marsden C.D. (2000). "The pedunculopontine nucleus: Its role in the genesis of movement disorders." *Yonsei medical journal* **41**(2): 167-184.
- Levine D., Richards J. a Whittle M. (2012). *Whittle's gait analysis* 5th edition, Churchill Livingstone: 192.
- Lewis G.N., Byblow W.D. a Walt S.E. (2000). "Stride length regulation in parkinson's disease: The use of extrinsic, visual cues." *Brain* **123**(10): 2077-2090.
- LeWitt P.A. a Martin S.D. (1988). "Dystonia and hypokinesia with putaminal necrosis after methanol intoxication." *Clin Neuropharmacol* **11**(2): 161-167.
- Ley C.O. a Gali F.G. (1983). "Parkinsonian syndrome after methanol intoxication." *Eur Neurol* **22**(6): 405-409.
- Liang G.S., Chou K.L., Baltuch G.H., Jaggi J.L., Loveland-Jones C., Leng L., Maccarone H., Hurtig H.I., Colcher A., Stern M.B., Kleiner-Fisman G., Simuni T. a Siderowf A.D. (2006). "Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced parkinson's disease." *Stereotact Funct Neurosurg* **84**(5-6): 221-227.
- Liesivuori J. (1991). "Methanol and formic acid toxicity: Biochemical mechanisms." *Pharmacology & toxicology* **69**(3): 157-163.
- Lim I., van Wegen E., de Goede C., Deutekom M., Nieuwboer A., Willems A., Jones D., Rochester L. a Kwakkel G. (2005). "Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with parkinson's disease: A systematic review." *Clin Rehabil* **19**(7): 695-713.
- Lohnes C.A. a Earhart G.M. (2011). "The impact of attentional, auditory, and combined cues on walking during single and cognitive dual tasks in parkinson disease." *Gait & posture* **33**(3): 478-483.
- Loudon J.K., Swift M. a Bell S. (2008). *The clinical orthopedic assessment guide*, Human Kinetics: 238.
- Louis E.D., Tang M.X., Cote L., Alfaro B., Mejia H. a Marder K. (1999). "Progression of parkinsonian signs in parkinson disease." *Archives of neurology* **56**(3): 334-337.
- Lu C., Huffmaster S.L.A., Tuite P.J., Vachon J.M. a MacKinnon C.D. (2017). "Effect of cue timing and modality on gait initiation in parkinson disease with freezing of gait." *Archives of physical medicine and rehabilitation* **98**(7): 1291-1299. e1291.
- Macpherson J.M. a Fung J. (1999). "Weight support and balance during perturbed stance in the chronic spinal cat." *Journal of Neurophysiology* **82**(6): 3066-3081.
- Maidan I., Nieuwhof F., Bernad-Elazari H., Reelick M.F., Bloem B.R., Giladi N., Deutsch J.E., Hausdorff J.M., Claassen J.A. a Mirelman A. (2016). "The role of the frontal lobe in complex walking among patients with parkinson's disease and healthy older adults: An fnirs study." *Neurorehabilitation and neural repair* **30**(10): 963-971.
- Mak M.K. a Pang M.Y. (2009). "Balance confidence and functional mobility are independently associated with falls in people with parkinson's disease." *Journal of neurology* **256**(5): 742-749.
- Malouin F., Richards C.L., Jackson P.L., Dumas F. a Doyon J. (2003). "Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: A pet study." *Human brain mapping* **19**(1): 47-62.
- Mancini M., Priest K.C., Nutt J.G. a Horak F.B. (2012). Quantifying freezing of gait in parkinson's disease during the instrumented timed up and go test. 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE.
- Martens K.A.E. a Almeida Q.J. (2012). "Dissociating between sensory and perceptual deficits in pd: More than simply a motor deficit." *Movement Disorders* **27**(3): 387-392.

- Martens K.A.E., Pieruccini-Faria F. a Almeida Q.J. (2013). "Could sensory mechanisms be a core factor that underlies freezing of gait in parkinson's disease?" *PloS one* **8**(5): e62602.
- Marti S., Palla A. a Straumann D. (2002). "Gravity dependence of ocular drift in patients with cerebellar downbeat nystagmus." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* **52**(6): 712-721.
- Martin J.P. (1963). "The basal ganglia and locomotion: Arris and gale lecture delivered at the royal college of surgeons of england on 3rd january 1963." *Annals of the Royal College of Surgeons of England* **32**(4): 219.
- Martin W.E., Loewenson R.B., Resch J.A. a Baker A.B. (1973). "Parkinson's disease: Clinical analysis of 100 patients." *Neurology* **23**(8): 783-783.
- Masdeu J.C., Alampur U., Cavaliere R. a Tavoulaareas G. (1994). "Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* **35**(5): 619-621.
- Massion J. (1992). "Movement, posture and equilibrium: Interaction and coordination." *Progress in neurobiology* **38**(1): 35-56.
- Matsumura M., Nambu A., Yamaji Y., Watanabe K., Imai H., Inase M., Tokuno H. a Takada M. (2000). "Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey." *Neuroscience* **98**(1): 97-110.
- McInerney-Leo A., Gwinn-Hardy K. a Nussbaum R.L. (2004). "Prevalence of parkinson's disease in populations of african ancestry: A review." *Journal of the National Medical Association* **96**(7): 974.
- McLean D.R., Jacobs H. a Mielke B.W. (1980). "Methanol poisoning: A clinical and pathological study." *Ann Neurol* **8**(2): 161-167.
- Mei S., Li J., Middlebrooks E., Almeida L., Hu W., Zhang Y., Ramirez-Zamora A. a Chan P. (2019). "New onset on-medication freezing of gait after stn-dbs in parkinson's disease." *Frontiers in neurology* **10**: 659.
- Mensikova K., Kaiserova M., Vastik M., Kurcova S. a Kanovsky P. (2015). "Treatment of camptocormia with continuous subcutaneous infusions of apomorphine: 1-year prospective pilot study." *Journal of Neural Transmission* **122**(6): 835-839.
- Mestre D., Blin O. a Serratrice G. (1992). "Contrast sensitivity is increased in a case of nonparkinsonian freezing gait." *Neurology* **42**(1): 189-189.
- Meyer J.S. a Barron D.W. (1960). "Apraxia of gait: A clinico-physiological study." *Brain* **83**(2): 261-284.
- McHorney C.A. a Tarlov A.R. (1995). "Individual-patient monitoring in clinical practice: Are available health status surveys adequate?" *Quality of life research* **4**(4): 293-307.
- Miocinovic S., Somayajula S., Chitnis S. a Vitek J.L. (2013). "History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation." *JAMA neurology* **70**(2): 163-171.
- Miyai I., Tanabe H.C., Sase I., Eda H., Oda I., Konishi I., Tsunazawa Y., Suzuki T., Yanagida T. a Kubota K. (2001). "Cortical mapping of gait in humans: A near-infrared spectroscopic topography study." *Neuroimage* **14**(5): 1186-1192.
- Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T., Kyotani S., Sakamaki F., Fujita M., Nakanishi N. a Miyatake K. (2000). "Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: Comparison with cardiopulmonary exercise testing." *American journal of respiratory and critical care medicine* **161**(2): 487-492.
- Mogenson G.J. (1987). "Limbic-motor integration." *Progress in psychobiology and physiological psychology* **12**: 117-170.
- Montgomery E. a Gale J.T. (2005). Mechanisms of deep brain stimulation: Implications for physiology, pathophysiology and future therapies. 10th Annual Conference of the International FES Society, Montreal.

- Moore S.T., Yungher D.A., Morris T.R., Dilda V., MacDougall H.G., Shine J.M., Naismith S.L. a Lewis S.J. (2013). "Autonomous identification of freezing of gait in parkinson's disease from lower-body segmental accelerometry." *Journal of neuroengineering and rehabilitation* **10**(1): 19.
- Moreau C., Defebvre L., Destee A., Bleuse S., Clement F., Blatt J., Krystkowiak P. a Devos D. (2008). "Stn-dbs frequency effects on freezing of gait in advanced parkinson disease." *Neurology* **71**(2): 80-84.
- Mori S., Matsui T., Kuze B., Asanome M., Nakajima K. a Matsuyama K. (1999). "Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat." *Journal of neurophysiology* **82**(1): 290-300.
- Morris M.E. (2006). "Locomotor training in people with parkinson disease." *Physical Therapy* **86**(10): 1426-1435.
- Morris M.E., Huxham F., McGinley J., Dodd K. a Iansek R. (2001). "The biomechanics and motor control of gait in parkinson disease." *Clinical biomechanics* **16**(6): 459-470.
- Morris M.E., Iansek R., Matyas T.A. a Summers J.J. (1994a). "Ability to modulate walking cadence remains intact in parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57**(12): 1532-1534.
- Morris M.E., Iansek R., Matyas T.A. a Summers J.J. (1994b). "The pathogenesis of gait hypokinesia in parkinson's disease." *Brain* **117**(5): 1169-1181.
- Morris S., Morris M.E. a Iansek R. (2001). "Reliability of measurements obtained with the timed "up & go" test in people with parkinson disease." *Physical therapy* **81**(2): 810-818.
- Morris T.R., Cho C., Dilda V., Shine J.M., Naismith S.L., Lewis S.J. a Moore S.T. (2012). "A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* **18**(5): 572-577.
- Morrish P., Sawle G. a Brooks D. (1996). "An [18f] dopa-pet and clinical study of the rate of progression in parkinson's disease." *Brain* **119**(2): 585-591.
- Mozaz M., Wyke M. a Indakoetxea B. (1991). "Parkinsonism and defects of praxis following methanol poisoning." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **54**(9): 843-844.
- Müller M.L., Albin R.L., Kotagal V., Koeppe R.A., Scott P.J., Frey K.A. a Bohnen N.I. (2013). "Thalamic cholinergic innervation and postural sensory integration function in parkinson's disease." *Brain* **136**(11): 3282-3289.
- Munhoz R., Li J.-Y., Kurtinecz M., Piboolnurak P., Constantino A., Fahn S. a Lang A. (2004). "Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in parkinson's disease." *Neurology* **62**(1): 125-127.
- Muñoz-Hellín E., Cano-de-la-Cuerda R. a Miangolarra-Page J. (2013). "Visual cues as a therapeutic tool in parkinson's disease. A systematic review." *Revista espanola de geriatria y gerontologia* **48**(4): 190-197.
- Murray M.P. (1967). "Gait as a total pattern of movement: Including a bibliography on gait." *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* **46**(1): 290-333.
- Murray M.P., Drought A.B. a Kory R.C. (1964). "Walking patterns of normal men." *JBS* **46**(2): 335-360.
- Nagayama H., Hamamoto M., Nito C., Takagi S.-i., Miyazaki T. a Katayama Y. (2000). "Initial symptoms of parkinson's disease with elderly onset." *Gerontology* **46**(3): 129-132.
- Nanhoe-Mahabier W., Delval A., Snijders A.H., Weerdesteyn V., Overeem S. a Bloem B.R. (2012). "The possible price of auditory cueing: Influence on obstacle avoidance in parkinson's disease." *Movement disorders* **27**(4): 574-578.
- Negida A., Elminawy M., El Ashal G., Essam A., Eysa A. a Aziz M.A.E. (2018). "Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for parkinson's disease." *Cureus* **10**(2).

- Nelson A.J., Zwick D., Brody S., Doran C., Pulver L., Roos G., Sadownick M., Nelson R. a Rothman J. (2002). "The validity of the gaitrite and the functional ambulation performance scoring system in the analysis of parkinson gait." *NeuroRehabilitation* **17**(3): 255-262.
- Nielsen J.B. a Sinkjær T. (2002). "Afferent feedback in the control of human gait." *Journal of electromyography and kinesiology* **12**(3): 213-217.
- Nieuwboer A., Baker K., Willems A.-M., Jones D., Spildooren J., Lim I., Kwakkel G., Van Wegen E. a Rochester L. (2009a). "The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with parkinson's disease." *Neurorehabilitation and neural repair* **23**(8): 831-836.
- Nieuwboer A., Dom R., De Weerd W., Desloovere K., Fieuws S. a Broens-Kaucsik E. (2001). "Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in parkinson's disease." *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* **16**(6): 1066-1075.
- Nieuwboer A. a Giladi N. (2013). "Characterizing freezing of gait in parkinson's disease: Models of an episodic phenomenon." *Movement Disorders* **28**(11): 1509-1519.
- Nieuwboer A., Kwakkel G., Rochester L., Jones D., van Wegen E., Willems A.M., Chavret F., Hetherington V., Baker K. a Lim I. (2007). "Cueing training in the home improves gait-related mobility in parkinson's disease: The rescue trial." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **78**(2): 134-140.
- Nieuwboer A., Rochester L., Herman T., Vandenberghe W., Emil G.E., Thomaes T. a Giladi N. (2009b). "Reliability of the new freezing of gait questionnaire: Agreement between patients with parkinson's disease and their carers." *Gait & posture* **30**(4): 459-463.
- Nieuwboer A., Rochester L. a Jones D. (2008). "Cueing gait and gait-related mobility in patients with parkinson's disease: Developing a therapeutic method based on the international classification of functioning, disability, and health." *Topics in Geriatric Rehabilitation* **24**(2): 151-165.
- Nieuwboer A., Weerd W.d., Dom R. a Lesaffre E. (1998). "A frequency and correlation analysis of motor deficits in parkinson patients." *Disability and rehabilitation* **20**(4): 142-150.
- Nichols T. a Houk J. (1976). "Improvement in linearity and regulation of stiffness that results from actions of stretch reflex." *Journal of Neurophysiology* **39**(1): 119-142.
- Nikolai T., Štěpánková H., Michalec J., Bezdíček O., Horáková K., Marková H., Růžička E. a Kopeček M. (2015). "Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku." *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, **78** **111**(3): 292-299.
- Nilsson M.H. a Hagell P. (2009). "Freezing of gait questionnaire: Validity and reliability of the swedish version." *Acta Neurologica Scandinavica* **120**(5): 331-334.
- Nilsson M.H., Hariz G.-M., Wictorin K., Miller M., Forsgren L. a Hagell P. (2010). "Development and testing of a self administered version of the freezing of gait questionnaire." *BMC neurology* **10**(1): 1-8.
- Niu L., Ji L.Y., Li J.M., Zhao D.S., Huang G., Liu W.P., Qu Y., Ma L.T. a Ji X.T. (2012). "Effect of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in parkinson's disease." *J Int Med Res* **40**(3): 1108-1113.
- Nombela C., Hughes L.E., Owen A.M. a Grahn J.A. (2013). "Into the groove: Can rhythm influence parkinson's disease?" *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **37**(10): 2564-2570.
- Nonnekes J., Růžička E., Nieuwboer A., Hallett M., Fasano A. a Bloem B.R. (2019). "Compensation strategies for gait impairments in parkinson disease: A review." *JAMA neurology* **76**(6): 718-725.
- Nonnekes J., Snijders A.H., Nutt J.G., Deuschl G., Giladi N. a Bloem B.R. (2015). "Freezing of gait: A practical approach to management." *The Lancet Neurology* **14**(7): 768-778.
- Nurieva O., Kotikova K., Urban P., Pelcova D., Petrik V., Navratil T. a Zakharov S. (2016). "Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after

methanol-induced acute optic neuropathy: A 2-year prospective study in 54 patients." *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* **147**(1): 239-249.

Nutt J., Marsden C. a Thompson P. (1993). "Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly." *Neurology* **43**(2): 268-268.

Nutt J.G. (1990). "Levodopa-induced dyskinesia: Review, observations, and speculations." *Neurology* **40**(2): 340-340.

Nutt J.G. (2013). "Higher-level gait disorders: An open frontier." *Movement Disorders* **28**(11): 1560-1565.

Nutt J.G., Bloem B.R., Giladi N., Hallett M., Horak F.B. a Nieuwboer A. (2011a). "Freezing of gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon." *The Lancet Neurology* **10**(8): 734-744.

Nutt J.G., Horak F.B. a Bloem B.R. (2011b). "Milestones in gait, balance, and falling." *Movement Disorders* **26**(6): 1166-1174.

Nyholm D. (2012). "Duodopa® treatment for advanced parkinson's disease: A review of efficacy and safety." *Parkinsonism & related disorders* **18**(8): 916-929.

Paasma R., Hovda K.E. a Jacobsen D. (2009). "Methanol poisoning and long term sequelae - a six years follow-up after a large methanol outbreak." *BMC Clin Pharmacol* **9**: 5.

Paasma R., Hovda K.E., Tikkerberi A. a Jacobsen D. (2007). "Methanol mass poisoning in estonia: Outbreak in 154 patients." *Clin Toxicol (Phila)* **45**(2): 152-157.

Pahapill P.A. a Lozano A.M. (2000). "The pedunculo pontine nucleus and parkinson's disease." *Brain* **123**(9): 1767-1783.

Paine A. a Dayan A. (2001). "Defining a tolerable concentration of methanol in alcoholic drinks." *Human & experimental toxicology* **20**(11): 563-568.

Papagiannis G.I., Triantafyllou A.I., Roumpelakis I.M., Zampeli F., Garyfallia Eleni P., Koulouvaris P., Papadopoulos E.C., Papagelopoulos P.J. a Babis G.C. (2019). "Methodology of surface electromyography in gait analysis: Review of the literature." *Journal of medical engineering & technology* **43**(1): 59-65.

Parkinson J. (1817). "An essay on the shaking palsy (printed by whittingham and rowland for sherwood, neely, and jones), ed: London."

Patla A.E. (1998). "How is human gait controlled by vision." *Ecological psychology* **10**(3-4): 287-302.

Payan C.A., Viallet F., Landwehrmeyer B.G., Bonnet A.M., Borg M., Durif F., Lacomblez L., Bloch F., Verny M., Fermanian J., Agid Y., Ludolph A.C., Leigh P.N., Bensimon G. a Group N.S. (2011). "Disease severity and progression in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: Validation of the nnipps--parkinson plus scale." *PLoS One* **6**(8): e22293.

Pelletier J., Habib M.H., Khalil R., Salamon G., Bartoli D. a Jean P. (1992). "Putaminal necrosis after methanol intoxication." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **55**(3): 234-235.

Penfield W. a Welch K. (1951). "The supplementary motor area of the cerebral cortex: A clinical and experimental study." *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* **66**(3): 289-317.

Peters D.M., Fridriksson J., Stewart J.C., Richardson J.D., Rorden C., Bonilha L., Middleton A., Gleichgerrcht E. a Fritz S.L. (2018). "Cortical disconnection of the ipsilesional primary motor cortex is associated with gait speed and upper extremity motor impairment in chronic left hemispheric stroke." *Human brain mapping* **39**(1): 120-132.

Peterson D.S., King L.A., Cohen R.G. a Horak F.B. (2016). "Cognitive contributions to freezing of gait in parkinson disease: Implications for physical rehabilitation." *Physical therapy* **96**(5): 659-670.

Petrovický P. (2008). *Klinická neuroanatomie cns s aplikovanou neurologií a neurochirurgií*, Triton.

Plotnik M., Giladi N., Balash Y., Peretz C. a Hausdorff J.M. (2005). "Is freezing of gait in parkinson's disease related to asymmetric motor function?" *Annals of Neurology: Official*

Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society **57**(5): 656-663.

Plotnik M., Giladi N. a Hausdorff J.M. (2012). "Is freezing of gait in parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment." *Parkinson's disease* **2012**.

Podsiadlo D. a Richardson S. (1991). "The timed "up & go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons." *J Am Geriatr Soc* **39**(2): 142-148.

Pool J.L. (1954). "Psychosurgery in older people." *Journal of the American Geriatrics Society* **2**(7): 456-466.

Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W., Obeso J., Marek K., Litvan I. a Lang A.E. (2015). "Mds clinical diagnostic criteria for parkinson's disease." *Movement disorders* **30**(12): 1591-1601.

Pötter-Nerger M. a Volkmann J. (2013). "Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in parkinson's disease." *Movement Disorders* **28**(11): 1609-1615.

Powell L.E. a Myers A.M. (1995). "The activities-specific balance confidence (abc) scale." *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* **50**(1): M28-M34.

Praamstra P., Stegeman D., Cools A. a Horstink M. (1998). "Reliance on external cues for movement initiation in parkinson's disease. Evidence from movement-related potentials." *Brain: a journal of neurology* **121**(1): 167-177.

Prochazka A., Gillard D. a Bennett D.J. (1997). "Positive force feedback control of muscles." *Journal of neurophysiology* **77**(6): 3226-3236.

Quartarone A., Giralda P., Vita G., Battaglia F., Majorana G., Monici M. a Messina C. (2000). "Oromandibular dystonia in a patient with bilateral putaminal necrosis after methanol poisoning: An electrophysiological study." *European neurology* **44**(2): 127-128.

Ranck Jr J.B. (1975). "Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review." *Brain research* **98**(3): 417-440.

Redgrave P., Rodriguez M., Smith Y., Rodriguez-Oroz M.C., Lehericy S., Bergman H., Agid Y., DeLong M.R. a Obeso J.A. (2010). "Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: Implications for parkinson's disease." *Nature Reviews Neuroscience* **11**(11): 760-772.

Ricchi V., Zibetti M., Angrisano S., Merola A., Arduino N., Artusi C.A., Rizzone M., Lopiano L. a Lanotte M. (2012). "Transient effects of 80 hz stimulation on gait in stn dbs treated pd patients: A 15 months follow-up study." *Brain stimulation* **5**(3): 388-392.

Riegel H. a Wolf G. (1966). "Schwere neurologische ausfalle als folge einer methylalkoholvergiftung." *FORTSCHRITTE DER NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE UND IHRER GRENZGEBIETE* **34**(6): 346-&.

Rietjens S., de Lange D. a Meulenbelt J. (2014). "Ethylene glycol or methanol intoxication: Which antidote should be used, fomepizole or ethanol." *Neth J Med* **72**(2): 73-79.

Rizzone M.G., Fasano A., Daniele A., Zibetti M., Merola A., Rizzi L., Piano C., Piccininni C., Romito L. a Lopiano L. (2014). "Long-term outcome of subthalamic nucleus dbs in parkinson's disease: From the advanced phase towards the late stage of the disease?" *Parkinsonism & related disorders* **20**(4): 376-381.

Robinson J.L. a Smidt G.L. (1981). "Quantitative gait evaluation in the clinic." *Physical Therapy* **61**(3): 351-353.

Rodriguez-Oroz M.C., Obeso J.A., Lang A.E., Houeto J.L., Pollak P., Rehncrona S., Kulisevsky J., Albanese A., Volkmann J., Hariz M.I., Quinn N.P., Speelman J.D., Guridi J., Zamarbide I., Gironell A., Molet J., Pascual-Sedano B., Pidoux B., Bonnet A.M., Agid Y., Xie J., Benabid A.L., Lozano A.M., Saint-Cyr J., Romito L., Contarino M.F., Scerrati M., Fraix V. a Van Blercom N. (2005). "Bilateral deep brain stimulation in parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up." *Brain* **128**(Pt 10): 2240-2249.

- Roemmich R.T., Nocera J.R., Vallabhajosula S., Amano S., Naugle K.M., Stegemöller E.L. a Hass C.J. (2012). "Spatiotemporal variability during gait initiation in parkinson's disease." *Gait & posture* **36**(3): 340-343.
- Rochester L., Baker K., Hetherington V., Jones D., Willems A.-M., Kwakkel G., Van Wegen E., Lim I. a Nieuwboer A. (2010). "Evidence for motor learning in parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues." *Brain research* **1319**: 103-111.
- Rochester L., Baker K., Nieuwboer A. a Burn D. (2011). "Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in parkinson's disease: Selective responses to internal and external cues." *Movement Disorders* **26**(3): 430-435.
- Rochester L., Hetherington V., Jones D., Nieuwboer A., Willems A.-M., Kwakkel G. a Van Wegen E. (2005). "The effect of external rhythmic cues (auditory and visual) on walking during a functional task in homes of people with parkinson's disease." *Archives of physical medicine and rehabilitation* **86**(5): 999-1006.
- Rochester L., Chastin S.F., Lord S., Baker K. a Burn D.J. (2012a). "Understanding the impact of deep brain stimulation on ambulatory activity in advanced parkinson's disease." *J Neurol* **259**(6): 1081-1086.
- Rochester L., Nieuwboer A., Baker K., Hetherington V., Willems A.-M., Chavret F., Kwakkel G., Van Wegen E., Lim I. a Jones D. (2007). "The attentional cost of external rhythmical cues and their impact on gait in parkinson's disease: Effect of cue modality and task complexity." *Journal of neural transmission* **114**(10): 1243.
- Rochester L., Yarnall A.J., Baker M.R., David R.V., Lord S., Galna B. a Burn D.J. (2012b). "Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early parkinson's disease." *Brain* **135**(9): 2779-2788.
- Rosenkranz K. a Rothwell J.C. (2003). "Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans." *The Journal of physiology* **551**(2): 649-660.
- Roth J. (2000). *Klinický obraz: Základní příznaky parkinsonovy nemoci. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Evžen Růžička, Jan Roth and P. Kaňovský, Galen: 71-87.*
- Rothwell J. a Lennon S. (1994). "Control of human voluntary movement." *Physiotherapy* **80**(12): 869.
- Rubinstein T.C., Giladi N. a Hausdorff J.M. (2002). "The power of cueing to circumvent dopamine deficits: A review of physical therapy treatment of gait disturbances in parkinson's disease." *Mov Disord* **17**(6): 1148-1160.
- Růžička E. a Rektor I. (2004). *Parkinsonova nemoc: Doporučené postupy diagnostiky a léčby, Galén.*
- Růžička E., Roth J. a Kaňovský P. (2000). *Extrapyramidová onemocnění: Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy, Galen.*
- Růžička E. (2006). "Parkinsonova nemoc." *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.* **69/102**(No. 4): 241-258.
- Rypma B. a D'Esposito M. (1999). "The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: Effects of memory load and individual differences." *Proceedings of the National Academy of Sciences* **96**(11): 6558-6563.
- Sauerbier A. a Chaudhuri K.R. (2013). "Parkinson's disease and vision." *Basal Ganglia* **3**(3): 159-163.
- Sefidbakht S., Rasekhi A.R., Kamali K., Borhani Haghighi A., Salooti A., Meshksar A., Abbasi H.R., Moghadami M. a Nabavizadeh S.A. (2007). "Methanol poisoning: Acute mr and ct findings in nine patients." *Neuroradiology* **49**(5): 427-435.
- Seidel B. a Krebs D.E. (2002). "Base of support is not wider in chronic ataxic and unsteady patients." *Journal of rehabilitation medicine* **34**(6): 288-292.

- Shapkova E. a Schomburg E. (2001). "Two types of motor modulation underlying human stepping evoked by spinal cord electrical stimulation (sces)." *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica* **26**(3): 155-157.
- Shapkova E.Y. (2004). "Spinal locomotor capability revealed by electrical stimulation of the lumbar enlargement in paraplegic patients." *Progress in motor control* **3**: 253-289.
- Shik M.L. a Orlovsky G.N. (1976). "Neurophysiology of locomotor automatism." *Physiological reviews* **56**(3): 465-501.
- Shumway-Cook A., Brauer S. a Woollacott M. (2000). "Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the timed up & go test." *Physical therapy* **80**(9): 896-903.
- Schaafsma J., Balash Y., Gurevich T., Bartels A., Hausdorff J.M. a Giladi N. (2003). "Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in parkinson's disease." *European Journal of Neurology* **10**(4): 391-398.
- Schaefer R.S. (2014). "Auditory rhythmic cueing in movement rehabilitation: Findings and possible mechanisms." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **369**(1658): 20130402.
- Schrag A. (2006). "Quality of life and depression in parkinson's disease." *Journal of the neurological sciences* **248**(1-2): 151-157.
- Schultz W. (1984). "Recent physiological and pathophysiological aspects of parkinsonian movement disorders." *Life sciences* **34**(23): 2213-2223.
- Sinnamon H.M. (1993). "Preoptic and hypothalamic neurons and the initiation of locomotion in the anesthetized rat." *Progress in neurobiology* **41**(3): 323-344.
- Smulders K., Dale M.L., Carlson-Kuhta P., Nutt J.G. a Horak F.B. (2016). "Pharmacological treatment in parkinson's disease: Effects on gait." *Parkinsonism & related disorders* **31**: 3-13.
- Snijders A.H., Haaxma C.A., Hagen Y.J., Munneke M. a Bloem B.R. (2012a). "Freezer or non-freezer: Clinical assessment of freezing of gait." *Parkinsonism & related disorders* **18**(2): 149-154.
- Snijders A.H., Jeene P., Nijkrake M.J., Abdo W.F. a Bloem B.R. (2012b). "Cueing for freezing of gait: A need for 3-dimensional cues?" *The neurologist* **18**(6): 404-405.
- Snijders A.H., Van De Warrenburg B.P., Giladi N. a Bloem B.R. (2007). "Neurological gait disorders in elderly people: Clinical approach and classification." *The Lancet Neurology* **6**(1): 63-74.
- Spaulding S.J., Barber B., Colby M., Cormack B., Mick T. a Jenkins M.E. (2013). "Cueing and gait improvement among people with parkinson's disease: A meta-analysis." *Archives of physical medicine and rehabilitation* **94**(3): 562-570.
- Spielberger C.D. (2010). "State-trait anxiety inventory." *The Corsini encyclopedia of psychology*: 1-1.
- Spildooren J., Vercruyse S., Desloovere K., Vandenberghe W., Kerckhofs E. a Nieuwboer A. (2010). "Freezing of gait in parkinson's disease: The impact of dual-tasking and turning." *Movement Disorders* **25**(15): 2563-2570.
- Springer S., Giladi N., Peretz C., Yogev G., Simon E.S. a Hausdorff J.M. (2006). "Dual-tasking effects on gait variability: The role of aging, falls, and executive function." *Movement Disorders* **21**(7): 950-957.
- Stamey W., Davidson A. a Jankovic J. (2008). "Shoulder pain: A presenting symptom of parkinson disease." *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* **14**(4): 253-254.
- Stebbins G.T., Goetz C.G., Burn D.J., Jankovic J., Khoo T.K. a Tilley B.C. (2013). "How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified parkinson's disease rating scale." *Movement Disorders* **28**(5): 668-670.

- Stefani A., Lozano A.M., Peppe A., Stanzione P., Galati S., Tropepi D., Pierantozzi M., Brusa L., Scarnati E. a Mazzone P. (2007). "Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe parkinson's disease." *Brain* **130**(6): 1596-1607.
- Stolze H., Klebe S., Petersen G., Raethjen J., Wenzelburger R., Witt K. a Deuschl G. (2002). "Typical features of cerebellar ataxic gait." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **73**(3): 310-312.
- Strouwen C., Molenaar E.A., Münks L., Keus S.H., Zijlmans J.C., Vandenberghe W., Bloem B.R. a Nieuwboer A. (2017). "Training dual tasks together or apart in parkinson's disease: Results from the duality trial." *Movement Disorders* **32**(8): 1201-1210.
- Stuart S., Alcock L., Rochester L., Vitorio R. a Pantall A. (2019). "Monitoring multiple cortical regions during walking in young and older adults: Dual-task response and comparison challenges." *International journal of psychophysiology* **135**: 63-72.
- Suit P. a Estes M.L. (1990). "Methanol intoxication: Clinical features and differential diagnosis." *Cleveland Clinic journal of medicine* **57**(5): 464-471.
- Sunwoo M.K., Cho K.H., Hong J.Y., Lee J.E., Sohn Y.H. a Lee P.H. (2013). "Thalamic volume and related visual recognition are associated with freezing of gait in non-demented patients with parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* **19**(12): 1106-1109.
- Suteerawattananon M., Morris G., Etnyre B., Jankovic J. a Protas E. (2004). "Effects of visual and auditory cues on gait in individuals with parkinson's disease." *Journal of the neurological sciences* **219**(1-2): 63-69.
- Štěpánková H., Nikolai T., Lukavský J., Bezdíček O., Vrajová M. a Kopeček M. (2015). "Minimal state examination—česká normativní studie." *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* **78**(111): 1.
- Takakusaki K., Kohyama J. a Matsuyama K. (2003). "Medullary reticulospinal tract mediating a generalized motor inhibition in cats: Iii. Functional organization of spinal interneurons in the lower lumbar segments." *Neuroscience* **121**(3): 731-746.
- Takakusaki K., Saitoh K., Harada H. a Kashiwayanagi M. (2004). "Role of basal ganglia–brainstem pathways in the control of motor behaviors." *Neuroscience research* **50**(2): 137-151.
- Takakusaki K., Tomita N. a Yano M. (2008). "Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction." *Journal of neurology* **255**(4): 19-29.
- Tambasco N., Simoni S., Eusebi P., Ripandelli F., Brahimi E., Sacchini E., Nigro P., Marsili E. a Calabresi P. (2015). "The validation of an italian version of the freezing of gait questionnaire." *Neurological sciences* **36**(5): 759-764.
- Tan D., Danoudis M., McGinley J. a Morris M.E. (2012). "Relationships between motor aspects of gait impairments and activity limitations in people with parkinson's disease: A systematic review." *Parkinsonism & related disorders* **18**(2): 117-124.
- Tan T., Almeida Q. a Rahimi F. (2011). "Proprioceptive deficits in parkinson's disease patients with freezing of gait." *Neuroscience* **192**: 746-752.
- Tang L., Gao C., Wang D., Liu A., Chen S. a Gu D. (2017). "Rhythmic laser cue is beneficial for improving gait performance and reducing freezing of turning in parkinson's disease patients with freezing of gait." *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* **10**(12): 16802-16808.
- Teasdale N., Nougier V., Barraud P.-A., Bourdin C., Debû B., Poquin D. a Raphel C. (1999). "Contribution of ankle, knee, and hip joints to the perception threshold for support surface rotation." *Perception & Psychophysics* **61**(4): 615-624.
- Thomas M., Jankovic J., Suteerawattananon M., Wankadia S., Caroline K.S., Vuong K.D. a Protas E. (2004). "Clinical gait and balance scale (gabs): Validation and utilization." *Journal of the neurological sciences* **217**(1): 89-99.

Thompson P.D. (2001). "Gait disorders accompanying diseases of the frontal lobes." *Adv Neurol* **87**: 235-241.

Tian Q., Chastan N., Bair W.-N., Resnick S.M., Ferrucci L. a Studenski S.A. (2017). "The brain map of gait variability in aging, cognitive impairment and dementia—a systematic review." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **74**: 149-162.

Tom T. a Cummings J.L. (1998). "Depression in parkinson's disease." *Drugs & aging* **12**(1): 55-74.

Tomlinson C.L., Patel S., Meek C., Herd C.P., Clarke C.E., Stowe R., Shah L., Sackley C., Deane K.H. a Wheatley K. (2012). "Physiotherapy intervention in parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis." *Bmj* **345**.

Tomlinson C.L., Stowe R., Patel S., Rick C., Gray R. a Clarke C.E. (2010). "Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in parkinson's disease." *Movement disorders* **25**(15): 2649-2653.

Tyrrell P. (1994). "Apraxia of gait or higher level gait disorders: Review and description of two cases of progressive gait disturbance due to frontal lobe degeneration." *Journal of the Royal Society of Medicine* **87**(8): 454.

Tysnes O.-B. a Storstein A. (2017). "Epidemiology of parkinson's disease." *Journal of Neural Transmission* **124**(8): 901-905.

Valkovič P., Krafczyk S. a Bötzel K. (2006a). "Postural reactions to soleus muscle vibration in parkinson's disease: Scaling deteriorates as disease progresses." *Neuroscience letters* **401**(1-2): 92-96.

Valkovič P., Krafczyk S., Šaling M., Benetin J. a Bötzel K. (2006b). "Postural reactions to neck vibration in parkinson's disease." *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* **21**(1): 59-65.

Van Emmerik R.E., Wagenaar R.C., Winogrodzka A. a Wolters E.C. (1999). "Identification of axial rigidity during locomotion in parkinson disease." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* **80**(2): 186-191.

van Nuenen B.F., Esselink R.A., Munneke M., Speelman J.D., van Laar T. a Bloem B.R. (2008). "Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in parkinson's disease." *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* **23**(16): 2404-2406.

Vandenbossche J., Deroost N., Soetens E., Coomans D., Spildooren J., Vercruyse S., Nieuwboer A. a Kerckhofs E. (2013). "Freezing of gait in parkinson's disease: Disturbances in automaticity and control." *Frontiers in human neuroscience* **6**: 356.

Vaneckova M., Zakharov S., Klempir J., Ruzicka E., Bezdicek O., Brozova H., Diblik P., Miovsy M., Hubacek J.A., Urban P., Ridzon P., Pelcova D., Burgetova A., Masek M., Kotikova K., Peterova K., Liskova I., Hamplova L. a Seidl Z. (2015). "Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients)." *Neuroendocrinology Letters* **36**(8): 737-744.

Vaugoyeau M., Viel S., Assaiante C., Amblard B. a Azulay J. (2007). "Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in parkinson's disease." *Neuroscience* **146**(2): 852-863.

Vercruyse S., Spildooren J., Heremans E., Wenderoth N., Swinnen S., Vandenberghe W. a Nieuwboer A. (2014a). "The neural correlates of upper limb motor blocks in parkinson's disease and their relation to freezing of gait." *Cerebral Cortex* **24**(12): 3154-3166.

Vercruyse S., Vandenberghe W., Munks L., Nuttin B., Devos H. a Nieuwboer A. (2014b). "Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in parkinson's disease: A prospective controlled study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **85**(8): 871-877.

Vercruyse S., Vandenberghe W., Munks L., Nuttin B., Devos H. a Nieuwboer A. (2014c). "Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in parkinson's

disease: A prospective controlled study." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **85**(8): 871-877.

Visser M., Leentjens A.F., Marinus J., Stiggelbout A.M. a van Hilten J.J. (2006). "Reliability and validity of the beck depression inventory in patients with parkinson's disease." *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* **21**(5): 668-672.

Vitório R., Lirani-Silva E., Pieruccini-Faria F., Moraes R., Gobbi L. a Almeida Q. (2014). "Visual cues and gait improvement in parkinson's disease: Which piece of information is really important?" *Neuroscience* **277**: 273-280.

Vizcarra J.A., Lang A.E., Sethi K.D. a Espay A.J. (2015). "Vascular parkinsonism: Deconstructing a syndrome." *Mov Disord* **30**(7): 886-894.

Vogler A., Janssens J., Nyffeler T., Bohlhalter S. a Vanbellinghen T. (2014). "German translation and validation of the "freezing of gait questionnaire" in patients with parkinson's disease." *Parkinson's disease* **2015**.

Watson M.J. (2002). "Refining the ten-metre walking test for use with neurologically impaired people." *Physiotherapy* **88**(7): 386-397.

Whitney S.L., Marchetti G.F., Schade A. a Wrisley D.M. (2004). "The sensitivity and specificity of the timed" up & go" and the dynamic gait index for self-reported falls in persons with vestibular disorders." *Journal of Vestibular research* **14**(5): 397-409.

Wiesendanger M., Hummelsheim H., Bianchetti M., Chen D., Hyland B., Maier V. a Wiesendanger R. (1987). *Input and output organization of the supplementary motor area*. Ciba Found Symp, Wiley Online Library.

Wichmann T. a DeLong M.R. (2011). "Deep-brain stimulation for basal ganglia disorders." *Basal ganglia* **1**(2): 65-77.

Williams D.S. a Martin A.E. (2019). "Gait modification when decreasing double support percentage." *Journal of biomechanics*.

Willis A., Schootman M., Evanoff B., Perlmutter J. a Racette B. (2011). "Neurologist care in parkinson disease: A utilization, outcomes, and survival study." *Neurology* **77**(9): 851-857.

Winter D.A. (1989). "Biomechanics of normal and pathological gait: Implications for understanding human locomotor control." *Journal of motor behavior* **21**(4): 337-355.

Woollacott M. a Shumway-Cook A. (2002). "Attention and the control of posture and gait: A review of an emerging area of research." *Gait & posture* **16**(1): 1-14.

Xiao Q., Chen S. a Le W. (2014). "Hyposmia: A possible biomarker of parkinson's disease." *Neuroscience Bulletin* **30**(1): 134-140.

Xie T., Vigil J., MacCracken E., Gasparaitis A., Young J., Kang W., Bernard J., Warnke P. a Kang U.J. (2015). "Low-frequency stimulation of stn-dbs reduces aspiration and freezing of gait in patients with pd." *Neurology* **84**(4): 415-420.

Yang C.R. a Mogenson G.J. (1984). "Electrophysiological responses of neurones in the nucleus accumbens to hippocampal stimulation and the attenuation of the excitatory responses by the mesolimbic dopaminergic system." *Brain research* **324**(1): 69-84.

Yardley L., Beyer N., Hauer K., Kempen G., Piot-Ziegler C. a Todd C. (2005). "Development and initial validation of the falls efficacy scale-international (fes-i)." *Age and ageing* **34**(6): 614-619.

Yarnall A., Rochester L. a Burn D.J. (2011). "The interplay of cholinergic function, attention, and falls in parkinson's disease." *Movement Disorders* **26**(14): 2496-2503.

Yogev-Seligmann G., Hausdorff J.M. a Giladi N. (2008). "The role of executive function and attention in gait." *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* **23**(3): 329-342.

Yungher D.A., Morris T.R., Dilda V., Shine J.M., Naismith S.L., Lewis S.J. a Moore S.T. (2014). "Temporal characteristics of high-frequency lower-limb oscillation during freezing of gait in parkinson's disease." *Parkinson's Disease* **2014**.

Zakharov S., Kotikova K., Vaneckova M., Seidl Z., Nurieva O., Navratil T., Caganova B. a Pelcova D. (2016a). "Acute methanol poisoning: Prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **119**(2): 228-238.

Zakharov S., Kurcova I., Navratil T., Salek T., Komarc M. a Pelcova D. (2015a). "Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients." *Basic & clinical pharmacology & toxicology* **116**(5): 445-451.

Zakharov S., Nurieva O., Kotikova K., Belacek J., Navratil T. a Pelcova D. (2017a). "Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning." *Monatsh Chem* **148**(3): 409-419.

Zakharov S., Nurieva O., Navratil T., Diblik P., Kuthan P. a Pelcova D. (2014a). "Acute methanol poisonings: Folate administration and visual sequelae." *Journal of Applied Biomedicine* **12**(4): 309-316.

Zakharov S., Pelcova D., Diblik P., Urban P., Kuthan P., Nurieva O., Kotikova K., Navratil T., Komarc M., Belacek J., Seidl Z., Vaneckova M., Hubacek J.A., Bezdicek O., Klempir J., Yurchenko M., Ruzicka E., Miovsky M., Janikova B. a Hovda K.E. (2015b). "Long-term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients." *Clinical Toxicology* **53**(9): 884-892.

Zakharov S., Pelcova D., Navratil T., Belacek J., Komarc M., Edleston M. a Hovda K.E. (2015c). "Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak." *Clinical Toxicology* **53**(8): 797-806.

Zakharov S., Pelcova D., Navratil T., Belacek J., Kurcova I., Komzak O., Salek T., Latta J., Turek R., Bocek R., Kucera C., Hubacek J.A., Fenclova Z., Petrik V., Cermak M. a Hovda K.E. (2014b). "Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning." *Kidney International* **86**(1): 199-207.

Zakharov S., Pelcova D., Navratil T., Belacek J., Latta J., Pizar M., Rulisek J., Leps J., Zidek P., Kucera C., Bocek R., Mazur M., Belik Z., Chalupa J., Talafa V., Kodras K., Nalos D., Sedlak C., Senkyrik M., Smid J., Salek T., Roberts D.M. a Hovda K.E. (2017b). "Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning." *Clin Toxicol (Phila)* **55**(2): 123-132.

Zakharov S., Pelcova D., Urban P., Navratil T., Diblik P., Kuthan P., Hubacek J.A., Miovsky M., Klempir J., Vaneckova M., Seidl Z., Pilin A., Fenclova Z., Petrik V., Kotikova K., Nurieva O., Ridzon P., Rulisek J., Komarc M. a Hovda K.E. (2014c). "Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features." *Clin Toxicol (Phila)* **52**(10): 1013-1024.

Zakharov S., Pelcova D., Urban P., Navratil T., Nurieva O., Kotikova K., Diblik P., Kurcova I., Belacek J. a Komarc M. (2016b). "Use of out-of-hospital ethanol administration to improve outcome in mass methanol outbreaks." *Annals of emergency medicine* **68**(1): 52-61.

Zhao Y., Nonnekes J., Storcken E.J., Janssen S., van Wegen E.E., Bloem B.R., Dorresteyn L.D., van Vugt J.P., Heida T. a van Wezel R.J. (2016). "Feasibility of external rhythmic cueing with the google glass for improving gait in people with parkinson's disease." *Journal of neurology* **263**(6): 1156-1165.

Ziegler K., Schroeteler F., Ceballos-Baumann A.O. a Fietzek U.M. (2010). "A new rating instrument to assess festination and freezing gait in parkinsonian patients." *Movement Disorders* **25**(8): 1012-1018.

Seznam tabulek

Tabulka 1: Charakteristika PN skupiny (STUDIE 1)

Tabulka 2: Časoprostorové parametry chůze u pacientů s PN a zdravých kontrol. (STUDIE 1)

Tabulka 3: Klinická a demografická charakteristika skupiny pacientů s PN (STUDIE 1)

Tabulka 4: Rozdíly parametrů chůze v závislosti na úloze (jedno × dvou-úkolová) a na vzoru podlahy při prosté chůzi (jednoúkolová úloha) (STUDIE 2)

Tabulka 5: Vybrané časoprostorové parametry chůze a jejich ovlivnění podlahovými vzory, efekt dvou souběžných úkolů. (STUDIE 2)

Tabulka 6: Klinické a demografické charakteristiky pacientů s PN. (STUDIE 3)

Tabulka 7: Časoprostorové parametry chůze pacientů s PN. (STUDIE 3)

Tabulka 8: Korelace položek dotazníku hodnotícího zamrznutí při chůzi. (STUDIE 3)

Tabulka 9: Spolehlivost FoG-Q po vyloučení jednotlivých položek 1-6. (STUDIE 3)

Tabulka 10: Konvergentní validita dotazníku na freezing chůze (FoG-Q). (STUDIE 3)

Tabulka 11: Korelace dotazníku na freezing chůze (FoG-Q). (STUDIE 3)

Tabulka 12: Korelace dotazníku na freezing chůze (FoG-Q) s klinickými parametry chůze a souvisejícími položkami. (STUDIE 3)

Tabulka 13: Vstupní laboratorní a klinické parametry u 43 pacientů z doby akutní otravy methanolem. (STUDIE 4)

Tabulka 14: Výsledky dotazníků, klinických škál a komplementárních vyšetřovacích metod u skupiny pacientů po otravě methanolem. (STUDIE 4)

Tabulka 15: Parametry chůze a rovnováhy u pacientů po otravě methanolem a skupiny kontrol. (STUDIE 4)

Seznam obrázků

Obrázek 1: Schéma chůzového cyklu a pozice nohou.

Obrázek 2: MRI nález 39 letého muže po intoxikaci methanolem.

Obrázek 3: Schéma vyšetřované dráhy bez (horní) a včetně 3 D vizuálních podnětů (dolní). (STUDIE 1)

Obrázek 4: Porovnání účinku 3D vizuálního cueingu a DBS na chůzi. (STUDIE 1)

Obrázek 5: Použité podlahové vzory. (STUDIE 2)

Obrázek 6: Schéma vyšetřované dráhy a záznamových zařízení. (STUDIE 2)

Obrázek 7: Dotazník na efekt jednotlivých podlahových vzorů na chůzi s vizuální analogovou stupnicí. (STUDIE 2)

Obrázek 8: Uspořádání projekčního systému k produkci virtuálních podlahových vzorů. (STUDIE 2)

Obrázek 9: Rozdíly v rychlosti, délce kroku a subjektivním hodnocení mezi šesti použitými podlahovými vzory při jednoúkolové úloze (prostá chůze). (STUDIE 2)

Obrázek 10: Možné využití podlahového vzoru v rohu, kde by mohl pomáhat při otáčení. (STUDIE 2)

Příloha I: Dotazník hodnotící zamrznutí (freezing) při chůzi FoG-Q

1) V nejhorším stavu chodíte:

- 0 Normálně.
- 1 Téměř normálně – trochu pomaleji.
- 2 Pomalu, ale zcela samostatně.
- 3 Potřebuji asistenci nebo pomůcku.
- 4 Nedokážu chodit.

2) Ovlivňují obtíže při chůzi vaše denní aktivity a nezávislost?

- 0 Vůbec.
- 1 Mírně.
- 2 Středně.
- 3 Těžce.
- 4 Nedokážu chodit.

3) Máte při chůzi, v otočkách nebo při rozejití pocit, jako kdyby vaše chodidla byla přilepená k podlaze (tzv. zamrznutí neboli freezing)?

- 0 Nikdy.
- 1 Velmi zřídka – zhruba jednou za měsíc.
- 2 Zřídka – zhruba jednou za týden.
- 3 Často – zhruba jednou za den.
- 4 Stále – pokaždé, když jdu.

4) Jak dlouho trvala vaše nejdelší freezingová epizoda?

- 0 Nikdy jsem ji neměl/a.
- 1 1-2 s.
- 2 3-10 s.
- 3 11-30 s.
- 4 Nemohl/a jsem chodit více než 30 s.

5) Jak dlouho trvá vaše typické váhání (tzv. hesitace) při zahájení chůze (zamrznutí při tom, když začínáte první krok)?

0 Vůbec

1 Trvá to déle než 1 s, než se rozejdu.

2 Trvá to déle než 3 s, než se rozejdu.

3 Trvá to déle než 10 s, než se rozejdu.

4 Trvá to déle než 30 s, než se rozejdu.

6) Jak dlouho trvá vaše typické váhání (tzv. hesitace) při otáčení (zamrznutí v otočce)?

0 Vůbec

1 Pokračuji v otočce za 1-2 s.

2 Pokračuji v otočce za 3-10 s.

3 Pokračuji v otočce za 11-30 s.

4 Nedokážu pokračovat v otočce déle než 30 s.

Příloha II – seznam publikací autorky

10.1. Originální články související s prací

- 1) **Poláková K**, Růžička E, Jech R, Kemlink D, Ruzs J, Miletínová E, Brožová H. 3D visual cueing shortens the double support phase of the gait cycle in patients with advanced Parkinson's disease treated with DBS of the STN. *Plos one*, 2020, 15.12: e0244676. (IF 2,870)
- 2) Gál O, **Poláková K**, Hoskovcová M, Tomandl J, Čapek V, Berka R, Brožová H, Šestáková I, Růžička E. Pavement patterns can be designed to improve gait in Parkinson's disease patients. *Movement disorders*, 2019, 34.12: 1831-1838. (IF 8,679)
- 3) Gal O, **Polakova K**, Brozova H, Bezdicek O, Hoskovcova M, Jech R, Růžička E. Validation of the Freezing of Gait Questionnaire in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation. *Neurological Sciences*, 2020, 41.5: 1133-1138. (IF 2,480)
- 4) **Peterová K**, Brožová H, Klempíř J, Lišková I, Bezdíček O, Ridzoň P, Zakharov S, Vaněčková M, Pelclová D, Miovský M, Růžička E. Gait and balance impairment after acute methanol poisoning. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2018, 122.1: 176-182. (IF 2,452)

10.2. Ostatní originální články

- 5) Vaněčková M, Zakharov S, Klempíř J, Růžička E, Bezdíček O, Brožová H, Diblík P, Miovský M, Hubáček JA, Urban P, Ridzoň P, Pelclová D, Burgetová A, Mašek M, Kotíková K, **Peterová K**, Lišková I, Hamplová L, Seidl Z. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(8):737-44. (IF 0,946)
- 6) Klempíř O, Krupička R, Mehnert J, Čejka V, **Peterová K**, Plaňanská E, Brožová H, Růžička E, Szabó Z, Jech R. P 024-near-infrared spectroscopy patterns of cortical activity during gait in Parkinson's disease patients treated with DBS STN. *Gait & Posture*, 2018, 65: 273-275. (IF 2,414)
- 7) Zech M, Lam DD, Weber S, Berutti R, **Poláková K**, Havránková P, Fečíková A, Strom TM, Růžička E, Jech R, Winkelmann J. A unique de novo gain-of-function variant in CAMK4 associated with intellectual disability and hyperkinetic movement disorder. *Molecular Case Studies*, 2018, 4.6: a003293. (IF 1,750)

- 8) Mana J, Vaněčková M, Klempíř J, Lišková I, Brožová H, **Poláková K**, Seidl Z, Miovský M, Pelclová D, Bukačová K. Methanol poisoning as an acute toxicological basal ganglia lesion model: evidence from brain volumetry and cognition. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2019, 43.7: 1486-1497. (IF 3,035)
- 9) Klempíř O, Krupička R, Mehnert J, Čejka V, **Poláková K**, Brožová H, Szabo Z, Růžička E, Jech R. Reshaping cortical activity with subthalamic stimulation in Parkinson's disease during finger tapping and gait mapped by near infrared spectroscopy. *Journal of Applied Biomedicine*, 2019, 17: 157-166. (IF 1,700)
- 10) Vitečková S, Horáková H, **Poláková K**, Krupička R, Růžička E, Brožová H. Agreement between the GAITRite® System and the Wearable Sensor BTS G-Walk® for measurement of gait parameters in healthy adults and Parkinson's disease patients. *PeerJ*, 2020, 8: e8835. (IF 2,340)
- 11) Kotíková K, Zogala D, Ptáčník V, Trnka J, Kupka K, Vaněčková M, Seidl Z, Diblík P, Heissigerová J, Navrátil T, Komarc M, Zak I, **Poláková K**, Brožová H, Zakharov S. Efficiency of 123I-ioflupane SPECT as the marker of basal ganglia damage in acute methanol poisoning: 6-year prospective study. *Clinical Toxicology*, 2020, 1-11. (IF 3,659)

(kumulativní impact factor 32,325)

RESEARCH ARTICLE

3D visual cueing shortens the double support phase of the gait cycle in patients with advanced Parkinson's disease treated with DBS of the STN

Kamila Poláková¹, Evžen Růžička¹, Robert Jech¹, David Kemlík¹, Jan Rusz^{1,2}, Eva Miletínová¹, Hana Brožová^{1*}

1 Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic, **2** Department of Circuit Theory, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic

* hana.brozova@lti.cuni.cz



Abstract

Background

Gait disturbances have emerged as some of the main therapeutic concerns in late-stage Parkinson's disease (PD) treated with dopaminergic therapy and deep brain stimulation (DBS). External cues may help to overcome freezing of gait (FOG) and improve some of the gait parameters.

Aim

To evaluate the effect of 3D visual cues and STN-DBS on gait in PD group.

Methods

We enrolled 35 PD patients treated with DBS of nucleus subthalamicus (STN-DBS). Twenty-five patients (5 females; mean age 58.9 ± 6.3) and 25 sex- and age-matched controls completed the gait examination. The gait in 10 patients deteriorated in OFF state. The severity of PD was evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn and Yahr (HY). The PD group filled the Falls Efficacy Scale-International (FES) and Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ). Gait was examined using the GaitRite Analysis System, placed in the middle of the 10m marked path. The PD group was tested without dopaminergic medication with and without visual cueing together with the DBS switched ON and OFF. The setting of DBS was double-blind and performed in random order.

Results

The UPDRS was 21.9 ± 9.5 in DBS ON state and 41.3 ± 13.7 in DBS OFF state. HY was 2.5 ± 0.6, FES 12.4 ± 4.1 and FOGQ 9.4 ± 5.7. In the DBS OFF state, PD group walked more slowly with shorter steps, had greater step length variability and longer duration of the double support phase compared to healthy controls. The walking speed and step length

OPEN ACCESS

Citation: Poláková K, Růžička E, Jech R, Kemlík D, Rusz J, Miletínová E, et al. (2020) 3D visual cueing shortens the double support phase of the gait cycle in patients with advanced Parkinson's disease treated with DBS of the STN. *PLoS ONE* 15(12): e0244676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244676>

Editor: Fabio A. Babiéri, São Paulo State University (UNESP), BRAZIL

Received: August 19, 2020

Accepted: December 14, 2020

Published: December 31, 2020

Copyright: © 2020 Poláková et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting Information](#) files.

Funding: This work was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 17-32318A, recipient HB, <https://www.mzcr.cz/oblastne-projektuves-2017>. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

increased in the DBS ON state. The double support phase was reduced with 3D visual cueing and DBS; the combination of both cueing and DBS was even more effective.

Conclusion

Cueing with 3D visual stimuli shortens the double support phase in PD patients treated with DBS-STN. The DBS is more effective in prolonging step length and increasing gait speed. We conclude that 3D visual cueing can improve walking in patients with DBS.

1. Introduction

People with Parkinson's disease (PD) in advanced stages suffer frequently from gait disturbances, which could be partly influenced by dopaminergic medication. Gait impairment in PD is characterized by hypokinesia with lower speed, shortened step length, narrow step width, reduced counter-rotation of the trunk and decreased arm swing [1]. Some people with PD may also develop freezing of gait (FOG), that is short, unpredictable periods where they are unable to voluntarily initiate or maintain gait [2]. FOG mainly occurs when the patient is not on dopaminergic medication, and can be provoked by specific triggers including a specific motor action (e.g., turning), other factors that could be cognitive (e.g., dual-tasking), affective (e.g., threatening situations) and environmental (e.g., narrow doorways) [2, 3].

Pathophysiology of gait impairment in PD is complex and involves several cerebral structures across the locomotor network. A deficiency of the internal cueing mechanism due to basal ganglia disorder is suggested to lead to inappropriate scale and timing of the automatic movement sequences [1]. With the loss of dopaminergic neurons, some gait parameters (speed, stride length) [4] respond to dopaminergic medication, whereas temporal parameters (cadence, step and swing duration, double support time) improve to a lesser extent [5] or not at all [6].

Treatment with invasive methods, such as deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN-DBS) in PD, is effective in alleviating disabling motor complications [7, 8]. The treatment may improve posture, quiet standing postural control and the parameters of gait that were responsive to levodopa prior to surgery [9, 10]. STN-DBS can also reduce FOG in the OFF-medication state [7, 11–13]. The effects of DBS on postural stability and gait, however, tend to decrease with time [14–16] and the long-term effect of STN-DBS on FOG in the ON medication state is disputable [17]. A postoperative deterioration of gait was documented in a considerable number of PD patients after implantation of STN-DBS [8, 11, 14, 18, 19] with higher risk of falls, worsening of dynamic postural control [8, 11, 14, 18–20] and even new development of FOG [7, 11, 21].

To overcome FOG, some PD patients use various strategies, involving particular internal or external cues, which help to initiate or maintain gait. These include, for example, stepping over obstacles, modification of gait pattern or use of alternative methods of locomotion, i.e. cycling or skating [22–24]. The external cues are usually less attentionally demanding. The precise mechanisms underlying the effectiveness of cueing is unclear, however there are some reasonable explanations, e.g. involvement of goal-directed behavior with circumnavigation of parts of the basal ganglia, mechanisms assisting in filtering information [25] or optic flow compensating sensory deficit [26, 27].

The immediate effect of external cues on walking speed, step length, and step frequency of the gait of PD patients has been documented [28–30]. A variety of wearable devices were lately presented, with smaller [31] or greater effect on FOG [32, 33]. Case reports suggested that 3D

visual cues might be more effective in reducing FOG than 2D cues [22, 23]; however detailed studies are not available.

We aimed to evaluate the effect of 3D visual cues and STN-DBS on gait in patients with advanced PD. We hypothesized that the 3D visual cueing would mainly reduce the frequency and severity of FOG, while STN-DBS would more likely influence the dopa-sensitive gait parameters (i.e. speed, step length). The mechanisms of both methods are different, and the benefit could be thus complementary. Both methods are well-established, nevertheless a more detailed analysis of the exact effect of visual cueing on gait parameters in the native state (DBS OFF) compared to the changes caused by DBS has not yet been documented.

2. Materials and methods

2.1. Participants

We investigated 35 non-demented PD patients (6 females; mean age 60.6 ± 6.3 , disease duration 17.8 ± 4.5 years), treated with dopaminergic medication together with STN-DBS. The exclusion criteria were dementia and any other neurological or non-neurological condition that may affect gait. The severity of PD was evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn and Yahr (HY) stage. Subjects filled in a shortened version of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I, score range 7–28) and the Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ). The final PD group included 25 subjects (5 females; mean age 58.9 ± 6.3) who completed the whole study protocol. Ten recruited PD patients did not complete the gait examination, as they were unable to walk independently when the DBS was switched OFF. The details of the PD group can be found in Table 1 and S1 Table.

Twenty-five age- and sex-matched healthy controls (5 females; mean aged 59.1 ± 6.2 years) were involved for evaluation of the gait.

The study was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital in Prague (86/16 VES 2017 AZV-VFN) and was in compliance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants.

Table 1. Characteristics of the PD group.

	Complete evaluation (n = 25)		Unable to complete (n = 10)	
	Mean \pm SD	(min-max)	Mean \pm SD	(min-max)
Age (years)	58.9 ± 6.3	(50–73)	65.0 ± 4.1	(58–72)
Disease duration (years)	18.0 ± 4.9	(10–31)	17.5 ± 3.8	(12–24)
DBS duration (years)	4.8 ± 3.7	(0.7–15)	14 ± 3.9	(10–23)
L-Dopa Eq (mg)	935.2 ± 402.2	(399–1896)	1500 ± 829.8	(399–3171)
TEED (mA \cdot s.Hz.ms)	100.3 ± 63.7	(13.3–222.1)	112 ± 48.8	(40.0–196.0)
UPDRS I (range 0–16)	1.3 ± 1.5	(0–5)	1.3 ± 1.0	(0–3)
UPDRS II (range 0–52)	10.0 ± 5.6	(1–21)	17.8 ± 4.9	(12–31)
UPDRS III ON (range 0–56)	21.9 ± 9.5	(7–43)	32.2 ± 12.3	(18–56)
UPDRS III OFF (range 0–56)	41.3 ± 13.7	(12–66)	62.7 ± 7.8	(54–79)
Hoehn and Yahr (range 1–5)	2.5 ± 0.6	(1.5–4)	3.2 ± 0.6	(2.5–4)
FOGQ (range 0–24)	9.4 ± 5.7	(1–24)	15.0 ± 2.3	(12–20)
FES (range 7–28)	12.4 ± 4.1	(7–22)	17.1 ± 6.5	(8–28)

DBS, deep brain stimulation; L-Dopa Eq, levodopa equivalent; TEED, total electrical energy delivered; UPDRS, The Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; FOGQ, Freezing of Gait Questionnaire; FES, Falls-Efficacy Scale. Complete evaluation, 25 PD patients who finished the investigation. Unable to complete, 10 PD patients who were not able to complete the investigation due to deterioration of gait in DBS OFF state.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244676.t001>

2.2. Assessment and experimental protocol

Gait was tested using the GaitRite Analysis System, a 4.9 m long pressure-sensitive walking mat was placed in the middle of the 10 m marked path. PD group and healthy controls were instructed to wear comfortable shoes and walk over the mat at self-preferred comfortable speed.

For visual cueing of gait, 16 squared wooden rods sized 2x2x100 cm were placed at distances of 60 cm [34] across the walking pathway, perpendicular to the walking direction. The scheme of the investigated path is presented on the [S1 Fig](#).

The examination of gait in the PD group was performed in the medication-OFF state following a withdrawal of dopamine agonist for 72 hours, and the last dose of levodopa was taken 12 hours before the testing. The examination in the PD group was held in four conditions: (i) with STN-DBS switched off (DBS OFF) without cueing, (ii) DBS OFF with visual cueing of gait, (iii) STN-DBS switched on (DBS ON) without cueing, (iv) DBS ON with cueing. The cued gait trial in each condition always followed after gait without cueing. The setting of DBS was double-blind and performed in random order. Gait examinations were carried out at least 90 minutes after each change of DBS setting, when the patients were asked to relax. Gait tests in each condition were repeated twice. DBS ON was set individually to optimal parameters at standard pulse frequency (130Hz), with the voltage in the range of 1.0 to 4.1V or current 1.2 to 3.0mA, pulse width 60, 90 or 120 μ s.

In healthy controls, gait was tested in two conditions only, without and with visual cues.

2.3. Data analyses

Computerized analysis of gait recordings was performed using the GaitRite software. We gathered spatial (step length and variability; base width) and temporal characteristics (step time and variability, double support time, gait speed and cadence) of gait.

2.4. Statistical analysis

Descriptive statistics for the collected data was performed to determine the distribution of demographic, clinical and gait variables. Since ten of the recruited patients were unable to complete the gait examination in the DBS OFF state, we did not include their data in the final analysis. Gait parameters were calculated as an arithmetic mean value of results in two trials in each condition. Given the number of individuals tested and the normal distribution of residuals in the models used, the application of the parametric tests is justified. To exclude the effect of the different height we used repeated measures analysis of covariance (ANCOVA) tests factored for disease status corrected for leg length to compare difference in the gait parameters in the PD and control group, for evaluation of individual differences, p-value of Tukey HSD test was reported. Paired T-tests were performed for some parameters in the PD group. Bonferroni correction for multiple comparisons was performed for 8 independent tests. STATISTICA data analysis software system, version 12.0. ([statsoft.com](https://www.statsoft.com)) was used for statistical analysis of data.

3. Results

At baseline, the majority of the PD group (23 of 25) mentioned the fear of falling, according to the FES. Twenty PD patients admitted FOG occurrence at least once per month according to FOGQ. Even so, only 3 of them developed FOG on the investigated path during a comfortable walk in the DBS OFF state; the effect of 3D visual cueing and DBS was thus insignificant.

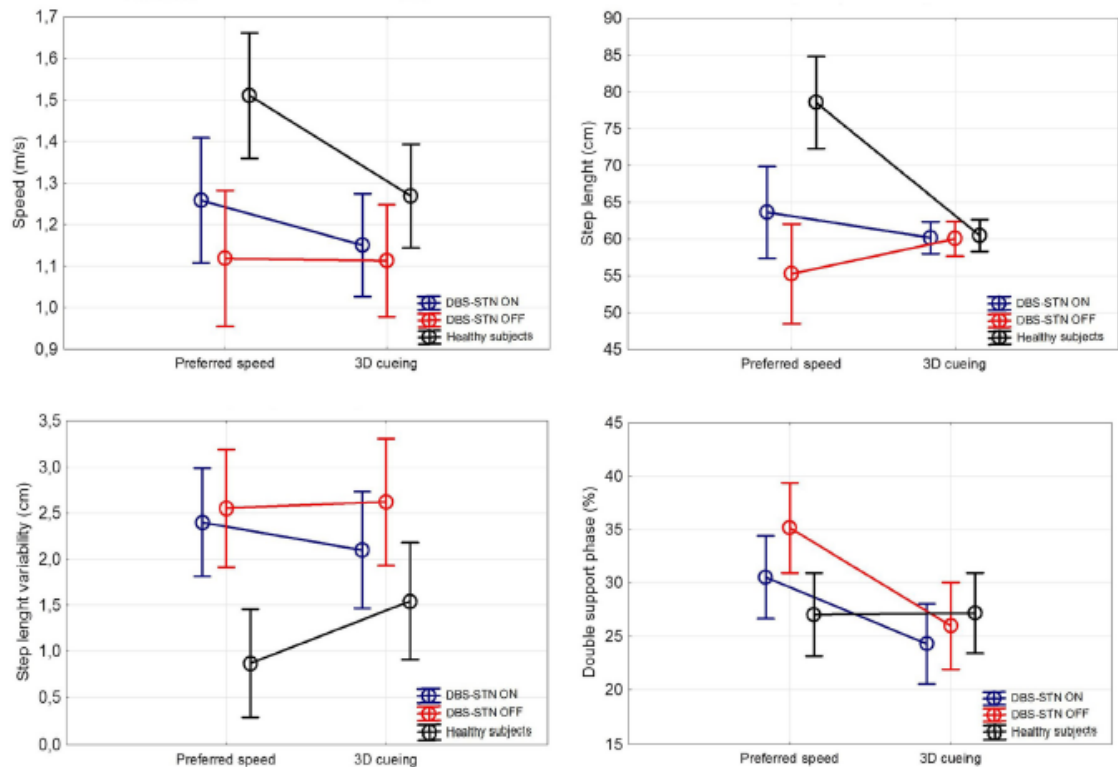


Fig 1. The comparison of effects of 3D visual cueing and DBS on gait. ANCOVA factored for disease status corrected for leg length. DBS OFF, PD group with deep brain stimulation turned off; DBS ON, PD group with deep brain stimulation turned on; Preferred speed, gait without cueing; 3D cueing, gait with presence of 3D visual cues.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244676.g001>

In the PD group, the gait in the DBS OFF condition was significantly slower ($p = 0.00044$, $F(1,47) = 14.276$, $\eta^2 = 0.23$) with shorter steps ($p = 0.000002$, $F(1,47) = 28.86$, $\eta^2 = 0.380$), greater step length variability ($p = 0.002$, $F(1,47) = 10.61$, $\eta^2 = 0.184$), and longer duration of the double support phase ($p = 0.025$, $F(1,47) = 5.36$, $\eta^2 = 0.102$) compared to healthy controls. No difference was found in cadence, step time or base of support.

The speed of gait ($p = 0.000168$, $F(1,23) = 3.49$, $\eta^2 = 0.132$) and step length ($p = 0.000164$, $F(1,23) = 3.90$, $\eta^2 = 0.145$) significantly increased in the DBS ON versus DBS OFF condition, however both parameters remained mostly unchanged with 3D visual cueing.

The double support phase ($F(1,23) = 1.02$, $\eta^2 = 0.042$) was significantly reduced during gait with 3D visual cueing ($p = 0.000164$, Tukey HSD test) as well as in DBS ON state ($p = 0.000165$, Tukey HSD test) compared to DBS OFF in the PD group; however the difference in double support phase reduction was greater with visual cueing than in DBS ON ($p = 0.0095$, $t(24) = 2.8$). Step length variability was not significantly affected in the PD group by either 3D cueing or DBS. For gait parameters see [Fig 1](#) and [S1 Table](#).

Ten patients, out of those recruited, were unable to complete the gait examination in the OFF state due to inability to walk independently. Those patients were significantly older, with longer duration of PD and higher severity of the disease. They also had a higher score in FES as well as FOGQ; for detailed characteristics see [Table 1](#).

4. Discussion

Gait disturbances have emerged as some of the main therapeutic concerns in late-stage PD even when treated with DBS, because they impair mobility, lead to falls and have a strong impact on quality of life [10]. Subjective gait or balance difficulties including a fear of falling were also reported by the majority of the PD group in the present study. The gait analysis revealed slower gait with shortened step length, longer duration of double support phase and higher step length variability in the PD group compared to healthy controls in accordance with earlier studies [35–37]. Contrary to our hypothesis, we did not prove a significant influence of either DBS or visual cueing on the FOG, as the number of captured episodes was too low. The majority of the PD group admitted FOG in the daily life at baseline, but only a very few developed FOG on the investigated path. We did not involve specific triggers, i.e. turns or narrow passage. Moreover, a higher attention during the investigation in laboratory condition may also played a role. Even the inability of the 10 most affected PD patients to complete the examination provides further explanation.

The main effect of the 3D cueing in the PD group was the significant reduction of prolonged double support. Double support phase represents the period of gait cycle when both feet are in contact with the ground and provide more control over the center of the mass movement. During this phase, the patients may correct present disturbances [38]. Its longer duration is thus attributed to impairment of dynamic balance [39] and postural control [40]. With decreased walking speed, the double support phase may also increase, both in time and as a percentage of the gait cycle [38]. However, the speed of the PD group remained unchanged during the 3D visual cueing in the present study in contrast to DBS. Therefore, we assume that the 3D visual cueing mainly improved the stability of gait associated with the shortening of the double support phase. The effect of DBS on the double support phase was also present; however, the visual cueing proved to have greater effect on this parameter.

The external cues also showed improvement in speed, step length, and cadence in other studies [28–30]. The step length was, however, not affected by the external 3D visual cues in this study. We used fixed distance of the cues, which was only slightly longer than the average step length of the PD group in DBS OFF state. The DBS stimulation prolonged the step length significantly and increased walking speed, as expected as both parameters (step length and speed) are highly dopa-responsive [4–6]. The effect on different gait parameters is consistent with different mechanisms of both methods. STN-DBS activates neurons in the basal ganglia-thalamic-cortical system [41] and thus modulates cortical areas that participate in the preparation and execution of movements. Besides, STN-DBS modifies pallido-nigrothalamic projections to brainstem areas, which participate in locomotor pattern generation [42]. Visual cues on the other hand work as external drivers that facilitate a compensatory shift to goal-directed control of movement during gait. Focused attention to the stepping process enables the shift from the typical automatic control of gait into a more conscious movement [1]. The striatal dopamine depletion occurring in PD is supposed to impair internal drivers that regulate the automaticity of gait. More conscious motor control strategy during cued gait may help to bypass the impaired basal ganglia. This theory is supported by increased cortical activity observed during targeted movement [43, 44]. Other theory suggests that augmented visual feedback of self-motion compensates for weakened proprioceptive signal from the lower limbs in PD due to the

sensory deficit [26]. *Optic flow* information received by the participant was revealed to be an important aspect contributing to the improvement of gait with visual cues as they use the visual information from visual cues in both on-line and feedforward fashions [27].

Last documented altered parameter in our PD group was greater step length variability, which was not affected either by 3D cueing or DBS. Increased gait variability is described throughout the disease course and its magnitude tends to increase with disease severity [45]. It is suggested to be an important predictor of the risk of falling [45, 46] and is considered as an expression of reduced automatic control of walking. Unlike other spatiotemporal features, variability is relatively independent of stride length. Lately, there is a growing evidence, that the traditional linear measurement can mask the true structure of motor variability since the bio-mechanical data from a few numbers of strides are averaged during the analysis. Recent research of gait dynamics based on nonlinear methods revealed that fluctuations in certain gait parameters are not random but display a deterministic behavior, which may degrade in some condition resulting in local instability [45, 47]. Those methods are, however, based on a larger number of gait cycles.

One of the main limitations of the study was, that we were unable to investigate the 10 most affected patients due to the deteriorated motor status when their therapy (medication, DBS) was discontinued. The worsened motor symptoms in the OFF state in the rest of the PD group allowed us to perform only 2 trials in each condition with limited number of gait cycle.

Although we have not been able to directly verify the effects on freezing, we conclude that 3D visual cueing can aid walking in PD patients treated with DBS. Combination of the two methods is beneficial as DBS improves mainly the dopa-sensitive parameters (gait speed, step length) and visual cueing additionally improves the stability associated with normalization of the double support phase. Nevertheless, further research in a larger group is recommended. Essential is also to focus on optimal distance of visual cueing, including dynamic adjustment and performance of the nonlinear measurements of gait for deeper understanding of variability. A long-term effect of visual cues on the gait if used during rehabilitation is expected, however deeper evaluation is needed.

5. Conclusion

Cueing with 3D visual stimuli shortened the double support phase of the gait cycle in PD patients treated with STN-DBS. The DBS was more effective in prolonging step length and increasing gait speed. Combination of the two methods is beneficial, however further research of optimal distance of visual spatial cueing, including dynamic adjustment, and use during rehabilitation is recommended.

Supporting information

S1 Fig. A scheme of the investigated path without (upper) and with 3 D visual cues (lower). The marked investigated path was 10 m long with GaitRite Analysis System, a 4.9 m long pressure-sensitive walking mat, placed in the middle of the path. Sixteen squared wooden rods sized 2x2x100 cm were placed at distances of 60 cm across the walking pathway, perpendicular to the walking direction of the participants. PC, a computer connected to the GaitRite system, recording data from each gait trial.

(TIF)

S2 Fig.

(TIF)

S1 Table. Characteristics of all recruited patients (n = 35). DBS, deep brain stimulation; L-Dopa Eq, levodopa equivalent; TEED, total electrical energy delivered; UPDRS, The Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; FOGQ, Freezing of Gait Questionnaire; FES, Falls-Efficacy Scale. All recruited patients (n = 35).

(TIF)

S2 Table. Temporal and spatial gait parameters of the PD patients and healthy controls. Values are mean \pm SD (n = 25). Repeated measure ANCOVA factored for disease status corrected for leg length. Presented p values are post-hoc Tukey HSD test versus DBS OFF condition. #Controls versus patients were tested separately by one-factor ANCOVA with correction for leg length. * significance remained after Bonferroni correction for multiple testing DBS OFF, patients with deep brain stimulation turned off.

(TIF)

Author Contributions

Conceptualization: Evžen Růžička, Robert Jech, Jan Ruzs, Hana Brožová.

Data curation: Kamila Poláková, David Kemlink, Eva Miletínová.

Formal analysis: Kamila Poláková, David Kemlink.

Investigation: Kamila Poláková, Jan Ruzs, Eva Miletínová, Hana Brožová.

Methodology: Evžen Růžička, Robert Jech, Hana Brožová.

Project administration: Kamila Poláková.

Supervision: Evžen Růžička, Robert Jech, Hana Brožová.

Writing – original draft: Kamila Poláková.

Writing – review & editing: Evžen Růžička, Robert Jech, David Kemlink, Jan Ruzs, Eva Miletínová, Hana Brožová.

References

- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 1994; 117(5):1169–81. <https://doi.org/10.1093/brain/117.5.1169> PMID: 7953597
- Giladi N, Shabtai H, Rozenberg E, Shabtai E. Gait festination in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001; 7(2):135–8. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(00\)00030-4](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(00)00030-4) PMID: 11248595
- Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(8):734–44. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70143-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70143-0) PMID: 21777828
- Rochester L, Baker K, Nieuwboer A, Burn D. Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: Selective responses to internal and external cues. *Movement Disorders*. 2011; 26(3):430–5. <https://doi.org/10.1002/mds.23450> PMID: 21462258
- Curtze C, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Mancini M, Horak FB. Levodopa: a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. *Movement disorders*. 2015; 30(10):1361–70. <https://doi.org/10.1002/mds.26269> PMID: 26095928
- Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Charness AL, Fernandez AL, Collins RL, et al. Gait variability in Parkinson's disease: influence of walking speed and dopaminergic treatment. *Neurological research*. 2011; 33(9):959–64. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000044> PMID: 22080998
- Vercruyse S, Vandenberghe W, Munks L, Nuttin B, Devos H, Nieuwboer A. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(8):871–7. <https://doi.org/10.1136/innp-2013-306336> PMID: 24396010

8. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(20):1925–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035275> PMID: 14614167
9. Faist M, Xie J, Kurz D, Berger W, Maurer C, Pollak P, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain*. 2001; 124(8):1590–600. <https://doi.org/10.1093/brain/124.8.1590> PMID: 11459750
10. Pötter-Nerger M, Volkmann J. Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2013; 28(11):1609–15. <https://doi.org/10.1002/mds.25677> PMID: 24132849
11. Ferraye M, Debu B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardes S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*. 2008; 70(16 Part 2):1431–7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310416.90757.85> PMID: 18413568
12. Niu L, Ji LY, Li JM, Zhao DS, Huang G, Liu WP, et al. Effect of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease. *J Int Med Res*. 2012; 40(3):1108–13. <https://doi.org/10.1177/147323001204000330> PMID: 22906284
13. Rochester L, Chastin SF, Lord S, Baker K, Burn DJ. Understanding the impact of deep brain stimulation on ambulatory activity in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012; 259(6):1081–6. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6301-9> PMID: 22086738
14. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol*. 2011; 68(12):1550–6. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.182> PMID: 21825213
15. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010; 133(3):2664–76. <https://doi.org/10.1093/brain/awq221> PMID: 20802207
16. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism & related disorders*. 2014; 20(4):376–81. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.012> PMID: 24508574
17. Kim R, Kim HJ, Shin C, Park H, Kim A, Paek SH, et al. Long-term effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 2019; 131(6):1797–804. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS.18350> PMID: 30641837
18. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Reñonrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005; 128(Pt 10):2240–9. <https://doi.org/10.1093/brain/awh571> PMID: 15975946
19. van Nuenen BF, Esselink RA, Munneke M, Speelman JD, van Laar T, Bloem BR. Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008; 23(16):2404–6. <https://doi.org/10.1002/mds.21986> PMID: 18951532
20. Liang GS, Chou KL, Baltuch GH, Jaggi JL, Loveland-Jones C, Leng L, et al. Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006; 84(5–6):221–7. <https://doi.org/10.1159/00096495> PMID: 17063043
21. Mei S, Li J, Middlebrooks E, Almeida L, Hu W, Zhang Y, et al. New onset-on-medication freezing of gait after STN-DBS in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*. 2019; 10:659. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00659> PMID: 31275238
22. Snijders AH, Jeene P, Nijkrake MJ, Abdo WF, Bloem BR. Cueing for freezing of gait: a need for 3-dimensional cues? *The neurologist*. 2012; 18(6):404–5. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31826a99d1> PMID: 23114676
23. Janssen S, Sonnei M, Nonnekes J, Bloem BR. A painted staircase illusion to alleviate freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2016; 263(8):1661–2. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8195-z> PMID: 27294257
24. Nonnekes J, Růžička E, Nieuwboer A, Hallett M, Fasano A, Bloem BR. Compensation strategies for gait impairments in Parkinson disease: a review. *JAMA neurology*. 2019; 76(6):718–25. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0033> PMID: 30907948
25. Hallett M. The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. *Mov Disord*. 2008; 23 Suppl 2:S439–43. <https://doi.org/10.1002/mds.21836> PMID: 18668625
26. Almeida Q, Frank J, Roy E, Jenkins M, Spaulding S, Patla A, et al. An evaluation of sensorimotor integration during locomotion toward a target in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2005; 134(1):283–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.02.050> PMID: 15950389

27. Vitorio R, Lirani-Silva E, Pieruccini-Faria F, Moraes R, Gobbi L, Almeida Q. Visual cues and gait improvement in Parkinson's disease: which piece of information is really important? *Neuroscience*. 2014; 277:273–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.024> PMID: 25065625
28. Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002; 17(6):1148–60. <https://doi.org/10.1002/mds.10259> PMID: 12465051
29. Lim I, van Wegen E, de Goede C, Deutekom M, Nieuwboer A, Willems A, et al. Effects of external rhythmic cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2005; 19(7):695–713. <https://doi.org/10.1191/0269215505cr306oa> PMID: 16250189
30. Deane K, Jones D, Playford E, Ben-Shlomo Y, Clarke C. Physiotherapy for patients with Parkinson's Disease: a comparison of techniques. *The cochrane database of systematic reviews*. 2001(3): CD002817-CD. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002817> PMID: 11687029
31. Zhao Y, Nonnekes J, Störcken EJ, Janssen S, van Wegen EE, Bloem BR, et al. Feasibility of external rhythmic cueing with the Google Glass for improving gait in people with Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2016; 263(6):1156–65. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8115-2> PMID: 27113598
32. Barthel C, Nonnekes J, Van Helvert M, Haan R, Janssen A, Delval A, et al. The laser shoes: A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*. 2018; 90(2):e164–e71. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004795> PMID: 29263221
33. Tang L, Gao C, Wang D, Liu A, Chen S, Gu D. Rhythmic laser cue is beneficial for improving gait performance and reducing freezing of turning in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017; 10(12):16802–8.
34. Nieuwboer A, Rochester L, Jones D. Cueing gait and gait-related mobility in patients with Parkinson's disease: developing a therapeutic method based on the international classification of functioning, disability, and health. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2008; 24(2):151–65.
35. Nieuwboer A, Rochester L, Jones D. Cueing Gait and Gait-related Mobility in Patients With Parkinson's Disease: Developing a Therapeutic Method Based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2008; 24(2):151–65.
36. Morris S, Morris ME, Iansak R. Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & Go" test in people with Parkinson disease. *Physical therapy*. 2001; 81(2):810–8. <https://doi.org/10.1093/ptj/81.2.810> PMID: 11175678
37. Roemmich RT, Nocera JR, Vallabhajosula S, Amano S, Naugle KM, Stegemöller EL, et al. Spatiotemporal variability during gait initiation in Parkinson's disease. *Gait & posture*. 2012; 36(3):340–3. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.01.018> PMID: 22543093
38. Williams DS, Martin AE. Gait Modification when Decreasing Double Support Percentage. *Journal of biomechanics*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.05.028> PMID: 31171369
39. Bauby CE, Kuo AD. Active control of lateral balance in human walking. *Journal of biomechanics*. 2000; 33(11):1433–40. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(00\)00101-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(00)00101-9) PMID: 10940402
40. Hausdorff JM. Gait variability: methods, modeling and meaning. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2005; 2(1):19. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-2-19> PMID: 16033650
41. Montgomery E, Gale JT, editors. Mechanisms of deep brain stimulation: implications for physiology, pathophysiology and future therapies. 10th Annual Conference of the International FES Society, Montreal; 2005.
42. Group D-BSP&DS. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(13):956–63.
43. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010; 11(11):760–72. <https://doi.org/10.1038/nrn2915> PMID: 20944662
44. Beeler JA, Petzinger G, Jakowec MW. The enemy within: propagation of aberrant corticostriatal learning to cortical function in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*. 2013; 4:134. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00134> PMID: 24062721
45. Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2009; 19(2):026113.
46. Tian Q, Chastan N, Bair W-N, Resnick SM, Ferrucci L, Studenski SA. The brain map of gait variability in aging, cognitive impairment and dementia—a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017; 74:149–62.
47. Buzzi UH, Stergiou N, Kurz MJ, Hageman PA, Heidel J. Nonlinear dynamics indicates aging affects variability during gait. *Clinical biomechanics*. 2003; 18(5):435–43. [https://doi.org/10.1016/S0268-0033\(03\)00029-9](https://doi.org/10.1016/S0268-0033(03)00029-9) PMID: 12763440

Pavement Patterns Can Be Designed to Improve Gait in Parkinson's Disease Patients

Ota Gál, MA, PhD,^{1*} Kamila Poláková, MD,¹ Martina Hoskovicová, MD, PhD,¹ Jan Tomandl, MArch,² Václav Čapek, PhD,¹ Roman Berka, PhD,³ Hana Brožová, MD, PhD,¹ Irena Šestáková, MArch,² and Evžen Růžička, MD, DSc¹

¹Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic

²Faculty of Architecture, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic

³Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic

ABSTRACT: **Background:** Public spaces are usually designed with respect to various patient populations, but not Parkinson's disease. The objective of this study was to explore what type of easily applicable visual cueing might be used in public spaces and some interiors to improve gait in people with Parkinson's disease.

Methods: Thirty-two patients with freezing of gait walked an 8-meter track on 6 different floor patterns in single- and dual-task conditions in random sequence. The reference pattern was a virtual large transverse chessboard, and the other patterns differed either in size (small floor stones), orientation (diagonal), nature (real paving), regularity (irregular), or no pattern. Time, number of steps, velocity, step length, cadence, and dual-task effect were calculated. The number and total duration of freezing episodes were analyzed.

Results: Virtual, large, transverse floor stones improve time ($P = 0.0101$), velocity ($P = 0.0029$), number of steps ($P = 0.0291$), and step length ($P = 0.0254$) in Parkinson's

disease patients compared with walking on no pattern. Virtual floor stones were superior in time and velocity to the real ones. Transverse floor stones were better than diagonal, whereas regular pattern stones were superior to irregular in some gait parameters. Subjectively, the reference pattern was preferred to the irregular one and to no pattern. No direct effect on freezing of gait was observed.

Conclusions: Parkinson's disease patients may benefit from floor patterns incorporating transverse oriented large rectangular visual cues. Because public space can be regulated with respect to people with medical conditions, the relevant legislative documents should be extended to allow for parkinsonian gait disorder. © 2019 International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: cueing; freezing; gait; Parkinson's disease; public space

Freezing of gait (FoG) is defined as a sudden inability to create effective stepping movements¹ despite the intention to walk,² and patients describe this experience

as if their feet were glued to the ground.³ FoG in Parkinson's disease (PD) is prevalent,⁴ interferes with gait, leads to falls, and reduces quality of life.⁵

Rational FoG therapy is based on proper evaluation of the type of FoG present, that is, on deciding whether it is levodopa responsive, -resistant, or -induced.⁶ In each case, either adjustments of pharmacological treatment or deep brain stimulation is recommended.⁷⁻¹¹ However, all types of FoG respond to various rehabilitation modalities. These can be used either as a rescue strategy when FoG occurs or to reduce the number of FoG episodes by optimizing spatiotemporal control of gait.^{6,12} One of the most widely used techniques with good evidence is cueing,¹² defined as the use of a temporal or spatial stimulus to regulate movement.¹³ The

*Correspondence to: Ota Gál, Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University, Kateřinská 30, 128 21 Prague 2, Czech Republic; Email: ota.gal@fnm.cz

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: none for all authors.

Funding agencies: This work was supported by the Grant Agency of the Czech Republic (GA ČR 16-23901S Design of space for people with Parkinson's disease).

Received: 4 Apr 2019; Revised: 14 June 2019; Accepted: 29 July 2019

Published online 00 Month 2019 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.27831

efficacy of cueing for FoG is based on shifting from habitual to goal-directed gait control.¹²

In previous studies, various parameters of cueing have been explored. Transverse lines seem to be more effective than parallel.¹⁴ Similarly, regular (ie, predictable) are better than irregular and unpredictable,¹⁵⁻¹⁷ and 3-dimensional visual cues are in some cases superior to 2-dimensional.^{18,19} When one compares the effect of real and virtual cues, the former seem to produce greater effect in terms of stride length, cadence, and FoG frequency, but both are generally comparable.²⁰ However, most studies show that proper cueing parameters are highly individual.²¹

One of the easiest ways to apply cueing at home is to tape strips on the floor or to pave floor stones. When combined with general simplification of the interior (eg, getting rid of superfluous furniture and loose rugs), making narrow spaces wider if possible, and installing proper lighting, these strategies might greatly improve walking safety.²² However, continual use of cueing has the disadvantage of inducing fatigue and may lead to cueing-dependence.¹² In the exterior, patients have to use portable audio players or devices able to generate augmented reality for visual ones, for example, Google Glass²³ or Cinoptics.¹⁹ A more simple use of visual cues might be laser projectors installed on canes, walkers,²⁴ or shoes.²⁵ However, because of daylighting, not all laser projectors are able to function properly outdoors.

In most European countries, public spaces are designed and built with respect to wheelchair users and people with vision impairment.²⁶ Because PD patients both with and without FoG might also benefit from some environmental adjustments (eg, regular floor patterns that may easily be used in public spaces), more attention should be paid to this population. Therefore, we wanted to explore what type of visual cueing might be used in public spaces, especially in pavements and some interiors, for example, health-care facilities or PD specialized nursing homes. To our knowledge, this is the first study to explore various modalities of cueing with respect to usually employed floor patterns.

Methods

Patients

Thirty-two PD patients with FoG (median age, 67.5 years; median disease duration, 13 years; median MDS-UPDRS III, 24; median levodopa-equivalent daily dose,²⁷ 1155 mg) were recruited from the Movement Disorders Centre, Charles University, Prague. We recruited patients in the last quarter of 2017 and included all who were willing to participate on the grounds of the following criteria: a clinical diagnosis of PD according to UIC Brain Bank diagnostic criteria,²⁸ age > 18 years, Hoehn and Yahr stage <5,²⁹ absence of severe cognitive

impairment, and presence of FoG. For patients to be considered freezers, they either had to score ≥ 1 in question 3 of the Freezing of Gait Questionnaire (FoG-Q),³⁰ or FoG had to be present in the Rapid Turns test.³¹ Patients were excluded if they suffered from other serious neurologic or orthopedic condition that could affect their gait, severe sensory deficits such as blindness, or peripheral neuropathy.

The study was approved by the Ethics Committee of General University Hospital in Prague (1247/17 S-IV). Written informed consent was obtained from all patients.

Experimental Protocol

All patients were assessed in the ON state by a movement disorders specialist (K.P.) who collected demographic and clinical information. After history taking and performing MDS-UPDRS,³² the patients filled out a questionnaire consisting of the Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale (PADDLS),³³ Gait and Falls Questionnaire, which comprises FoG-Q,³⁰ and questions related to the number of falls in past 12 months and to the patients' experiences of the effect of various architectural elements on their gait (types of floor patterns, hallways, doors, narrow spaces, staircases, escalators, and elevators). Afterward, the Montreal Cognitive Assessment³⁴ was performed. In the subsequent subtraction task (backwards counting by 3s),³⁵ number of correct and incorrect answers in 10 seconds was recorded.

The patients were then asked to walk an 8-meter-long track, turn in the nonpreferred direction as established in the Rapid Turns test, and get back. They walked on 6 different floor patterns in single- and dual-task conditions (backwards counting by 3s) and could use walk aids if necessary. Both the floor patterns and single- and dual-task conditions were ordered randomly for each patient. We used the following 6 floor patterns. Four of these patterns were virtual, which enabled them to be easily switched (Fig. 1):

1. No pattern (gray carpet).
2. Real 50 × 50 cm transverse regular black-and-white (chessboard) floor stones.
3. Virtual 50 × 50 cm transverse regular black-and-white (chessboard) floor stones (reference pattern).
4. Virtual 5 × 5 cm transverse regular black-and-white (chessboard) floor stones.
5. Virtual 50 × 50 cm diagonal regular black-and-white floor stones.
6. Irregular virtual pattern, consisting of geometrical figures and signs.

We recorded the time, total number of steps, and number of steps in turning. We calculated gait speed, step length (without turning), and dual-task effect (DTE).³⁶ All gait trials were recorded using 3 cameras (fixed bird's eye, moving leg zoom, and moving frontolateral whole-body

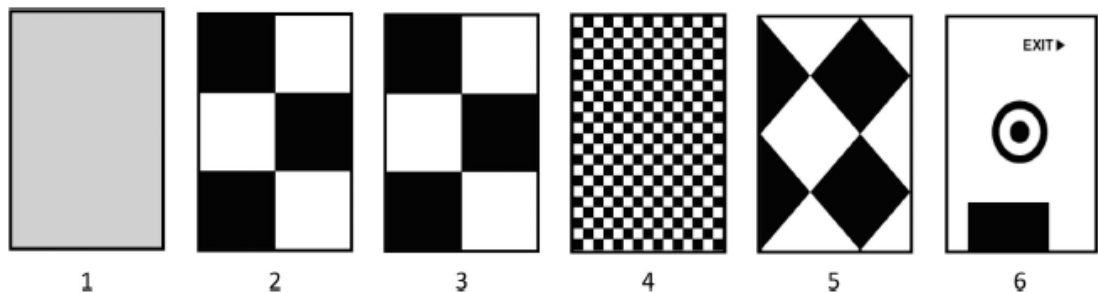


FIG. 1. Lit zed patterns: 1: No pattern. 2: Real 50 × 50 cm chessboard. 3: Virtual 50 × 50 cm chessboard. 4: Virtual 5 × 5 cm chessboard. 5: Virtual 50 × 50 cm diagonal chessboard. 6: Irregular virtual pattern.

view; Suppl. 1), and answers in dual-task conditions were recorded using a portable microphone device. A blinded movement disorders specialist (H.B.) then reviewed all gaits and confirmed the presence of FoG during gait, counted the number of FoG episodes, and timed the total duration of all FoG episodes. We counted the number of correct and incorrect answers in dual task from the audio recordings. After walking the tracks, patients were asked to evaluate on a visual analog scale, how the patterns influenced their walking (Suppl. 2).

Finally, patients were assessed using the Short Falls Efficacy Scale-International,³⁷ Beck Depression Inventory,³⁸ STAI X-1, and STAI X-2,³⁹ by a movement disorders specialist (K.P.).

Gait speed and step length were selected as primary outcome measures and FoG, DTE, number of correct answers per second in dual-task conditions, number of steps when turning, and subjective evaluation as secondary. Our hypotheses were that visual cueing would

improve primary and secondary outcomes compared with no cueing (pattern 1 vs 3). Second, we expected only regular pattern to be effective (pattern 3 vs 6). Third, we anticipated large floor stones to be efficient as opposed to small ones (pattern 3 vs 4). Fourth, we hypothesized that transverse floor stones would be superior to diagonal (pattern 3 vs 5). Finally, we assumed that the effect of virtual floor stones would be similar to the real ones (pattern 2 vs 3).

Virtual Reality Equipment

A system projecting virtual patterns on the floor was fixed on a 5-m-high ceiling. As the projected pattern was too long to be created by only 1 projector, the projected image was assembled using 3 Digital Light Processing (DLP) projectors. The projection was controlled by an application we developed in the software environment called VVVV (vwww.org). This application allowed for the control of light conditions at 150 lx (recommended light level for halls and corridors), as well as of all projected content, and for the blending of the projected images. The projection system configuration is shown in Suppl. 3.

Statistical Analysis

Because of the nature of observed variables (counts, scales, and velocities), the nonparametric Mann-Whitney-Wilcoxon test was adopted to study the effects of floor patterns. *P* values were adjusted for multiple comparisons by a Holm method per each gait parameter. Effect size was evaluated using Cohen's *d*. Analysis was performed using R statistical package version 3.4.4.⁴⁰ *P* < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographic subject data are shown in Table 1. The distribution of answers in PADLS was near normal, that is, 83% of the patients chose answer "b" (mild

TABLE 1. Clinical and demographic characteristics of PD patients

	Patients with PD	
	(n = 32, 10 ♀, 22 ♂)	
Age (years)	Mean (SD)	Range
	65.4 (7.2)	46–75
Disease duration (years)	13.5 (5.6)	2–25
Hoehn and Yahr stage	2.5 (0.6)	2–4
MDS-UPDRS Total	64.3 (32.3)	29–158
MDS-UPDRS III	27.9 (18.7)	4–91
GFB	17 (10)	3–42
FoG-Q	11.6 (6)	1–23
Short FES-I	12.8 (4.4)	7–28
MoCa	25.6 (3.8)	14–31
BDI	9.4 (6.2)	2–30
STAI X-1	42.5 (5.6)	26–51
STAI X-2	41.1 (5.3)	30–56

PD, Parkinson's disease; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; GFB, Gait and Falls Questionnaire; FoG-Q, Freezing of Gait Questionnaire; Short FES-I, shortened version of the Falls Efficacy Scale-International; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; BDI, Beck Depression Inventory; STAI, State-Trait Anxiety Inventory.

difficulties, 43.8%), “c” (moderate difficulties, 28.1%), or “d” (high level of difficulties, 12.5%).

In the single task, we found significant differences in time ($P = 0.0101$; $d = 0.052$), gait speed ($P = 0.0029$; $d = 0.116$), number of steps ($P = 0.0291$; $d = 0.052$), and step length ($P = 0.0254$; $d = 0.143$) between reference and no pattern. Patients had a significantly increased step length ($P = 0.0395$; $d = 0.165$) when walking on the reference pattern, compared with the irregular virtual pattern. We found no differences between walking on small and large floor patterns. However, differences in time ($P = 0.0092$; $d = 0.173$), gait speed ($P = 0.0070$; $d = 0.082$), number of steps ($P = 0.0008$; $d = 0.118$), and step length ($P = 0.0033$; $d = 0.158$) were significant for the reference pattern using transverse floor stones compared with diagonal ones. Finally, there were significant differences in time ($P = 0.0160$; $d = 0.043$) and gait speed ($P = 0.0024$; $d = 0.122$) in favor of the reference pattern with virtual floor stones, compared with real ones. Subjectively, significant differences of the patients’ evaluation of floor patterns were found only in favor of the reference pattern compared with the irregular ($P = 0.0066$; $d = 0.756$) or no pattern ($P = 0.0136$; $d = 0.939$). These results are summarized in Table 2, and key results are shown in Figure 2. With respect to the number of FoG episodes and total FoG episodes duration, we found no differences between the 6 floor patterns. Indeed, 68%–91% of the patients did not experience FoG when walking on the 8-m-long track depending on the pattern and single- or dual-task conditions. This was the case even though they reported FoG in FoG-Q (see Table 1), and in 64% of the patients, FoG was also present in the Rapid Turns test.

Both the mean and median gait speed and step length decreased in the dual task regardless of the pattern. In

the case involving the number of steps when turning, the median DTE was 0.0 for all patterns, but the mean varied from -31.3% to -0.2%. Similarly, the median number of correct answers per second decreased significantly in the dual task (pattern 1, $P = 0.0126$; pattern 2, $P = 0.0126$; pattern 3, $P = 0.0126$; pattern 4, $P = 0.0044$; pattern 5, $P = 0.0126$; pattern 6, $P = 0.0126$). Details are provided in Suppl. 4.

Discussion

The results of this study show that large, virtual, transverse floor stones improve some gait parameters such as time, gait speed, number of steps, and step length in PD patients compared with walking on no pattern. Moreover, the improvement in step length compared with no pattern, irregular pattern, or diagonal floor stones greatly exceeded the minimal clinically important difference (MCID) established for older adults.⁴⁰ In the case of gait speed, MCID is also available for PD patients.⁴¹ Our results did not reach the threshold for small MCID established by distribution-based analyses, effect size metrics, and sample variability within gait speed. However, applying established cut points in the UPDRS motor scale, the improvement in gait speed when walking on large, virtual, transverse floor stones was slightly above the associated small MCIDs compared with no pattern and diagonal and real floor stones. Moreover, the MCID values established by Hass et al are derived from a slightly less affected PD population compared with ours, and they only walked straight ahead, whereas our patients also had to turn. Therefore, MCID for gait speed comprising a turn has not been to our knowledge established yet.

TABLE 2. Significance of gait parameter differences depending on task (single × dual) and on floor pattern in a single task

	ST vs DT	Rea. vs reference	Sma. vs reference	Diagona. vs reference	Irregular vs reference	No pattern vs reference
Time	$P < 0.0000$	$P = 0.0160$; R shorter; $d = 0.043$	NS; $d = 0.039$	$P = 0.0092$; R shorter; $d = 0.173$	NS; $d = 0.008$	$P = 0.0101$; R shorter; $d = 0.052$
Gait speed	$P < 0.0000$	$P = 0.0024$; R faster; $d = 0.122$	NS; $d = 0.053$	$P = 0.0070$; R faster; $d = 0.082$	NS; $d = -0.105$	$P = 0.0029$; R faster; $d = 0.116$
Total number of steps	$P < 0.0000$	NS; $d = 0.051$	NS; $d = 0.055$	$P = 0.0008$; R lower; $d = 0.118$	NS; $d = 0.038$	$P = 0.0291$; R lower; $d = -0.052$
Number of steps without turn	$P < 0.0000$	NS; $d = 0.048$	NS; $d = 0.052$	$P = 0.0444$; R lower; $d = 0.152$	NS; $d = 0.020$	$P = 0.0239$; R lower; $d = -0.023$
Step length	$P < 0.0000$	NS; $d = -0.059$	NS; $d = -0.090$	$P = 0.0033$; R larger; $d = 0.158$	$P = 0.0395$; R larger; $d = -0.165$	$P = 0.0254$; R larger; $d = 0.143$
Step length without turn	$P < 0.0000$	NS; $d = -0.079$	NS; $d = -0.125$	NS; $d = 0.092$	NS; $d = -0.149$	$P = 0.0220$; R larger; $d = 0.145$
Subjective evaluation	—	NS; $d = 0.210$	NS; $d = -0.495$	NS; $d = 0.087$	$P = 0.0066$; R preferred; $d = -0.756$	$P = 0.0136$; R preferred; $d = 0.939$

ST: single-task; DT: dual-task; Rea.: real 50 × 50 cm transverse regular black and white floor stones; Sma.: virtual 5 × 5 cm transverse regular black and white floor stones; Diagona.: virtual 50 × 50 cm diagonal regular black and white floor stones; Irregular: regular virtual pattern consisting of geometrical figures and signs; No pattern: no pattern (grey carpet); Reference: virtual 50 × 50 cm transverse regular black and white floor stones; R: reference pattern; NS: not significant; d: Cohen’s d.

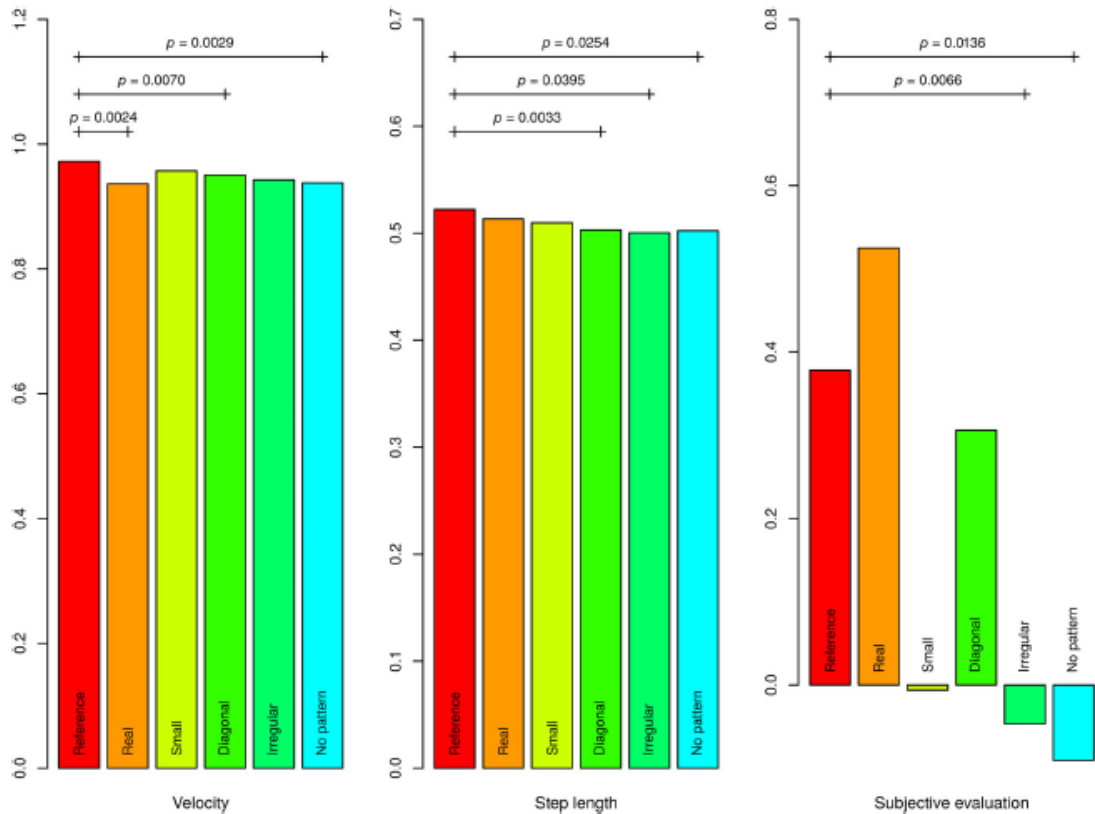


FIG. 2. Differences in velocity, step length and subjective evaluation between the six textured floor patterns in a single task. [Color figure can be viewed at www.nonlinebrary.com]

We did not observe any direct effect on FoG when walking on any of the 6 patterns. This was probably because most patients did not experience FoG in the laboratory settings, even though they reported FoG in FoG-Q, and in approximately two-thirds, FoG was present in the Rapid Turns test. Such discrepancy has already been noted.^{6,31,42} Nevertheless, the positive effect of large, virtual, transverse floor stones on step length was significant and is probably related to FoG. Several studies have shown that factors such as diminished step length and step-to-step reduction in amplitude may lead to FoG,⁴³ and stabilizing these gait parameters by visual cues might prevent its occurrence.^{12,13} Therefore, it seems reasonable to suppose that visual cues help to increase and maintain step length and thus alleviate FoG.

Surprisingly, there were no significant differences in any spatiotemporal parameters between large and small floor stones. This might suggest that regularity and transverse orientation common to both patterns are more important than size. However, this should be

further investigated because it contradicts to some extent the findings of Chee et al.²⁷ In their study, however, decreased step length was imposed on the patients, which was not the case in our experiment. The only effect of small floor stones that could be observed was the increase of mean DTE with respect to the number of steps when turning discussed below.

A further interesting result is that virtual floor stones were superior in time and gait speed to the real ones of the same size and orientation. This is probably because walking in a virtual reality environment was so unusual for the patients that it drew more attention to the cues given than the real ones. The importance of paying attention to the cues has already been described.^{13,44} In time, however, patients will probably adapt to virtual cues so that their effect will diminish and will probably become equally as effective as real cues. Nevertheless, our results are in contrast with the findings of previous research in which real cues resulted in similar or even greater improvement of various gait parameters.^{20,45} However, it is not specified in these studies, whether

environmental light conditions were adapted when using virtual cues. If not, real cues could have been seen more sharply. Moreover, patients in these studies used either laser lines⁴⁵ or virtual reality glasses.²⁰ In the former case, laser lines might not have been extraordinary enough to attract more attention than real cues. In the latter case, the use of virtual reality glasses might have been even more unusual than the virtual environment in our study. However, virtual reality glasses have been reported to distract patients and narrow their field of view, thus blocking sensory visual feedback needed for gait.¹⁹ Such a negative impact might have been the cause of the superiority of real cues in this study.

Large, real, transverse floor stones might be easily used on pavements and floors, be it in private houses of PD patients or in public spaces such as hospitals, nursing houses, public offices, and so forth. In most European cities, however, pavements are made of concrete without any pattern. In historical city parts, cobblestones are used and ordered into various shapes, often diagonal. In public interiors, various patterns are being used, usually based on aesthetic reasons. The findings of this study suggest that the current architectural practice might be optimized to meet the needs of PD patients similarly to how it takes into consideration other disabilities (eg, wheelchair users or people with vision impairment).

Two objections may be raised against this suggestion. First, because the height of each individual varies, so does the step length, and consequently also the requirements with respect to the floor stone size, that is, cueing frequency. However, assuming people's height is normally distributed, that is, 68% is to be found within 1 standard deviation of the mean and 99.7% within 3, choosing cueing frequency on the grounds of mean height might be more efficient.⁴⁶ Furthermore, because cobblestones are often used and their size is completely inappropriate and concrete pavements lack any pattern, any change might be considered an improvement.

Second, one might object that the effect of cueing fades in time¹² so that the effectiveness of floor stones might be questioned. However, this is true for all cueing, which is nevertheless still used. Theoretically, the habituation of cues might be diminished by changing various pattern characteristics, for example, its color. Therefore, if pavements were not built uniformly, the effect of floor stone cueing might be prolonged. However, the effect of non-uniform pavements would have to be studied because irregularity might cause FoG.

Large, virtual, transverse floor stones are rather suitable for the interior because of the negative impact of daylight on projected images. In the interior, however, the advantage of virtual floor stones lies in the modifiability of their characteristics: their frequency might be tailored to the user and their color and other characteristics changed to prevent habituation. Therefore, a device

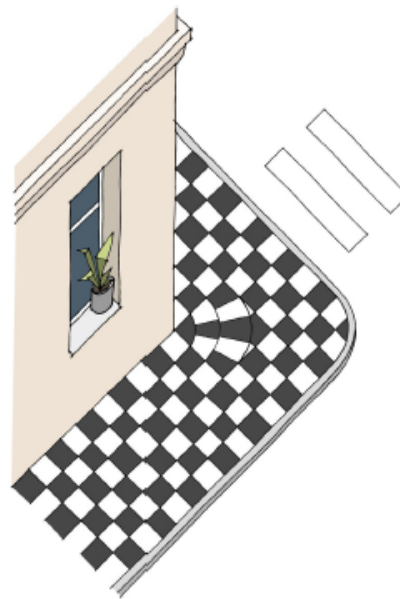


FIG. 3. Possible way how to utilize floor stones in corners to help with turning. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

capable of projecting such modifiable patterns should be developed for commercial use.

The beneficial effect of visual cues used in this study was only observed under single-task conditions and was lost while dual-tasking. This might be explained by impaired ability to prioritize, which is common in PD and especially in freezers.^{47,48} To evaluate the effect of cueing as it could be expected in real-life situations, patients were not instructed what to focus on either in single-task or in dual-task situations. Although single-task patients spontaneously used cues, dual-task patients probably lost their focus on the provided cues and paid attention to counting. This suggests that in clinical practice, dual-task gait training should be introduced in patients with FoG with the goal of improving dual-task gait performance and possibly increasing the patients' attentional capacity to be able to use cueing.⁴⁹ Moreover, it is reasonable to instruct the patients to try to avoid unnecessary dual-tasking during walking (eg, using a mobile phone or carrying objects instead of putting them into a backpack).

Furthermore, our results differ from those of other studies^{36,50-53} and even from the conclusion of a systematic review,⁵⁴ which claims that visual cueing does improve gait performance in dual-tasking. However, Galletly et al⁵⁰ investigated the effect of cueing in a population with mild deficits (mean UPDRS III score, 14.4 ± 6.1 ; mean MMSE score, 28 ± 3), which could

also suggest better ability to dual-task. In the 3 other studies,^{36,51,53} patients were asked to synchronize their steps to a flash of light generated by a light-emitting diode attached to glasses. Such a use of visual cues differs from the one employed in this study, so that the results cannot be easily compared. Moreover, they used a motor dual task, which is less demanding in terms of attention than a cognitive one.⁵⁰ Finally, in Rochester (2010),⁵² the effect of a 3-week cued gait training and not the immediate effect of cues was investigated.

Therefore in dual-task conditions, auditory cueing^{36,51,53,55} or self-instruction strategies⁵⁶ might be more effective than visual cueing. However, Lohnes et al⁵⁶ did not confirm the effect of auditory cues in dual-tasking probably because they used a more challenging cognitive secondary task. Therefore, the issue remains controversial.

Even though the median DTE with respect to number of steps when turning was 0.0 for all floor patterns, its mean might indicate some effect of virtual diagonal floor stones and virtual small ones. In the former case, the mean DTE was the lowest, whereas in the latter case the highest (Suppl. 4). DTE with respect to number of steps when turning was positive in 45% of the patients and in 29% equaled 0.0. This might suggest that some patients used the diagonal floor stones as cues when turning. Consequently, such floor stones might be incorporated into corners, as suggested in Figure 3. In contrast, mean DTE with respect to number of steps when turning increased by more than 50% in nearly 47% of the patients (or even by more than 100% in 5 patients and by 200% in 1 patient). This might indicate that small floor stones are the least appropriate probably because they put too much load on attention.

The limitations of this study include a relatively small number of patients and testing in laboratory settings. Therefore, future studies should verify the present findings in real-world situations and in a larger sample size. Moreover, because most of the patterns used in this study were virtual, their positive effect should be tested in real ones. ■

Conclusions

The present findings suggest that PD patients benefit from using large transversal visual cues, which might be incorporated in floor patterns in both the exterior and the interior. Because public indoor and outdoor space can be and is regulated with respect to people with some medical conditions, the relevant legislative documents should be extended to allow for parkinsonian gait disorder.

Acknowledgments: We would like to express our sincere gratitude to Pavel Kneř, a structural engineer and a person with PD, who initiated the cooperation between architects and health care professionals and provided valuable insights into the needs of people with PD throughout the research project. We thank C. Smith for proofreading the article.

References

1. Giladi N, Horak FB, Hausdorff JM. Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes. *Mov Disord* 2013;28(11):1469–1473.
2. Heremans E, Nieuwboer A, Vercransse S. Freezing of gait in Parkinson's disease: where are we now? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(6):350.
3. Raffo De Ferrari A, Lagravinese G, Pelosin E, et al. Freezing of gait and affective theory of mind in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(5):509–513.
4. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004;19(8):871–884.
5. Tan D, Danoudis M, McGinley J, Morris ME. Relationships between motor aspects of gait impairments and activity limitations in people with Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(2):117–124.
6. Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR. Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol* 2015;14(7):768–778.
7. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003;10(4):391–398.
8. Vercransse S, Vandenberghe W, Munks L, Nuttin B, Devos H, Nieuwboer A. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(8):871–877.
9. Chang FC, Tsui DS, Mahant N, et al. 24 h Levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce falls and "unresponsive" freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(3):317–320.
10. Espay AJ, Fasano A, van Nuinen EF, Payne MM, Snijders AH, Bloem BR. "On" state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology* 2012;78(7):454–457.
11. Ferraye MU, Debu B, Fraix V, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008;70(16 Pt 2):1431–1437.
12. Ginis P, Nackaerts E, Nieuwboer A, Heremans E. Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives. *Ann Phys Rehabil Med* 2018;61(6):407–413. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.08.002>.
13. Spaulding SJ, Barber B, Colby M, Cormack B, Mick T, Jenkins ME. Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(3):562–570.
14. de Melo Roiz R, Azevedo Cacho EW, Cliquer A Jr, Batashevich Quaghatto EM. Analysis of parallel and transverse visual cues on the gait of individuals with idiopathic Parkinson's disease. *Int J Rehabil Res* 2011;34(4):343–348.
15. Nombela C, Hughes LE, Owen AM, Ghahn JA. Into the groove: can rhythm influence Parkinson's disease? *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(10 Pt 2):2564–2570.
16. Schaefer RS. Auditory rhythmic cueing in movement rehabilitation: findings and possible mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369(1658):20130402.
17. Lu C, Amundsen Huffnasser SL, Tuite PJ, Vachon JM, MacKinnon CD. Effect of Cue Timing and Modality on Gait Initiation in Parkinson Disease With Freezing of Gait. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98(7): 1291–1299.e1.
18. Snijders AH, Jeene P, Nijkrake MJ, Abdo WF, Bloem BR. Cueing for freezing of gait: a need for 3-dimensional cues? *Neurologist* 2012;18(6):404–405.
19. Janssen S, Bolte B, Nonnekes J, et al. Usability of Three-dimensional Augmented Visual Cues Delivered by Smart Glasses on (Freezing of) Gait in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2017;8:279.

20. Griffin HJ, Greenlaw R, Limousin P, Bhatia K, Quinn NP, Jahanshahi M. The effect of real and virtual visual cues on walking in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258(6):991-1000.
21. Ginis P, Heremans E, Ferrari A, Bekkers EMJ, Canning CG, Nieuwboer A. External input for gait in people with Parkinson's disease with and without freezing of gait: One size does not fit all. *J Neurol* 2017;264(7):1488-1496.
22. Keus SHJ, Munneke M, Graziano M, et al. European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease. The Netherlands: KNGF/ParkinsonNet; 2014.
23. Zhao Y, Nonnekes J, Stordcken EJ, Janssen S, van Wegen EE, Bloem ER, et al. Feasibility of external rhythmic cueing with the Google Glass for improving gait in people with Parkinson's disease. *J Neurol* 2016;263(6):1156-1165.
24. Donovan S, Lim C, Diaz N, et al. Lasersight cues for gait freezing in Parkinson's disease: an open-label study. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(4):240-245.
25. Barthel C, Nonnekes J, van Helvert M, et al. The laser shoes: A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2018;90(2):e164-e71.
26. ISO 21542:2011 Building construction — accessibility and usability of the built environment (2011-12); Geneva: International Organization for Standardization.
27. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(15):2649-2653.
28. Hughes AJ, Daniel SE, Iqbal L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181-184.
29. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19(9):1020-1028.
30. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;6(3):165-170.
31. Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem ER. Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(2):149-154.
32. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007;22(1):41-47.
33. Hobson JF, Edwards NI, Meara RJ. The Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale: a new simple and brief subjective measure of disability in Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2001;15(3):241-246.
34. Kopecek M, Stepankova H, Lukavsky J, Ripova D, Nikolai T, Bezdiak O. Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Appl Neuropsychol Adult* 2017;24(1):23-29.
35. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* 2000;80(9):896-903.
36. Rochester L, Nieuwboer A, Baker K, et al. The attentional cost of external rhythmical cues and their impact on gait in Parkinson's disease: effect of cue modality and task complexity. *J Neural Transm (Vienna)* 2007;114(10):1243-1248.
37. Jonasson SB, Nilsson MH, Lestell J. Psychometric properties of the original and short versions of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I) in people with Parkinson's disease. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15(1):116.
38. Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(5):668-672.
39. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1970.
40. Brach JS, Perera S, Studenski S, Katz M, Hall C, Verghese J. Meaningful change in measures of gait variability in older adults. *Gait Posture* 2010;31(2):175-179.
41. Hass CJ, Bishop M, Moscovich M, et al. Defining the clinically meaningful difference in gait speed in persons with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther* 2014;38(4):233-238.
42. Nieuwboer A, De Weerdit W, Dom R, Lesaffre E. A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients. *Disabil Rehabil* 1998;20(4):142-150.
43. Chee R, Murphy A, Danoudis M, Georgiou-Karistianis N, Lansek R. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain* 2009;132(Pt 8):2151-2160.
44. Praamstra P, Stegeman DF, Cools AR, Horstink MW. Reliance on external cues for movement initiation in Parkinson's disease. Evidence from movement-related potentials. *Brain* 1998;121(Pt 1):167-177.
45. Lewis GN, Byblow WD, Walt SE. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 2000;123(Pt 10):2077-2090.
46. Suteerawattananon M, Morris GS, Emyre BR, Jankovic J, Protas EJ. Effects of visual and auditory cues on gait in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004;219(1-2):63-69.
47. Bloem ER, Grimbergen YA, van Dijk JG, Munneke M. The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248(1-2):196-204.
48. Peterson DS, King LA, Cohen RG, Horak FB. Cognitive Contributions to Freezing of Gait in Parkinson Disease: Implications for Physical Rehabilitation. *Phys Ther* 2016;96(5):659-670.
49. Strouwen C, Molemaar E, Munks L, et al. Training dual tasks together or apart in Parkinson's disease: Results from the DUALITY trial. *Mov Disord* 2017;32(8):1201-1210.
50. Galley R, Brauer SG. Does the type of concurrent task affect preferred and cued gait in people with Parkinson's disease? *Aust J Physiother* 2005;51(3):175-180.
51. Rochester L, Hetherington V, Jones D, et al. The effect of external rhythmic cues (auditory and visual) on walking during a functional task in homes of people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(5):999-1006.
52. Rochester L, Baker K, Hetherington V, et al. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Res* 2010;1319:103-111.
53. Nieuwboer A, Baker K, Williams AM, et al. The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23(8):831-836.
54. Munoz-Hellin E, Cano-de-la-Cuerda R, Miangolarra-Page JC. [Visual cues as a therapeutic tool in Parkinson's disease. A systematic review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2013;48(4):190-197.
55. Nanhoe-Mahabier W, Delval A, Snijders AH, Weerdesteyn V, Overeem S, Bloem ER. The possible price of auditory cueing: influence on obstacle avoidance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27(4):574-578.
56. Lohnes CA, Earhart GM. The impact of attentional, auditory, and combined cues on walking during single and cognitive dual tasks in Parkinson disease. *Gait Posture*. 2011;33(3):478-483.

Supporting Data

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site.



Validation of the Freezing of Gait Questionnaire in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation

Ota Gal¹ · Kamila Polakova¹ · Hana Brozova¹ · Ondrej Bezdíček¹ · Martina Hoskovicova¹ · Robert Jech¹ · Evzen Ruzicka¹

Received: 30 August 2019 / Accepted: 18 December 2019 / Published online: 2 January 2020
© Fondazione Società Italiana di Neurologia 2020

Abstract

Background The Freezing of Gait Questionnaire (FoG-Q) is a fast and sensitive assessment tool for freezing (FoG).

Objective The objective of the study is for validation of a Czech version of FoG-Q. A further, explorative aim was to examine what FoG-Q indicates about the presence and severity of gait impairment in patients treated with DBS in their full OFF state.

Design The study was a cross-sectional validation study.

Methods We translated FoG-Q following standardized validation protocol. We assessed 35 patients with PD and STN DBS using history taking, UPDRS, Hoehn and Yahr staging, Mini Mental State Examination, Frontal Assessment Battery, FoG-Q, Short Falls Efficacy Scale International, and Beck Depression Inventory, Second Edition. UPDRS III, clinical and instrumental gait assessment, was repeated OFF MED/DBS OFF and OFF MED/DBS ON.

Results Internal consistency of FoG-Q was excellent ($\alpha = 0.91$) as well as convergent (significant correlations with UPDRS II item 14, UPDRS III item 29, several TUG parameters, and FoG Score) and divergent validity (no association with UPDRS I). OFF MED/DBS OFF, the total FoG-Q score correlated with UPDRS III items 29, 30, and PIGD subscore, step time variability, and negatively with step length and velocity.

Limitations Limitation of the study is a relatively small sample size.

Conclusions In conclusion, the Czech translation of FoG-Q is valid. With respect to gait and balance, FoG-Q does, to a certain extent, reflect the native state of the disease in patients treated with high frequency STN DBS.

Keywords Freezing · Gait · Parkinson's disease · Validation · Questionnaire

Introduction

Freezing of gait (FoG) is a paroxysmal gait disorder characterized by the inability to create effective stepping movements despite the intention to walk [1]. When FoG occurs, patients have physical impression that their feet are glued to the ground [2]. FoG accompanies a variety of diseases, including

synucleinopathies like Parkinson's disease (PD) or multiple system atrophy, but also other conditions like progressive supranuclear palsy, normal pressure hydrocephalus, or vascular parkinsonism [3]. In PD, as the most common of these, FoG has been reported in up to 26% of the patients, even before the start of levodopa treatment [4], with its prevalence increasing up to 80% in advanced stages [3]. FoG is perceived by patients as a particularly disabling symptom that significantly affects their fall rates, levels of activity, and quality of life [5].

FoG is a precarious symptom for objective assessment, since even patients who subjectively report FoG often do not freeze when seen by their neurologist [6]. Therefore, subjective assessment methods such as the Freezing of Gait Questionnaire (FoG-Q) [7], the New Freezing of Gait Questionnaire (NFoG-Q) [8], or the self-administered version of the FoG-Q (FoG-Qsa) [9] still play a crucial role in establishing the occurrence of FoG. However, the current gold standard to definitely classify a patient as a “freezer” is the

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10072-019-04209-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Ota Gal
ota.gal@vfn.cz

¹ Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Katerinska 30, 128 21 Prague, Czech Republic

direct observation of FoG by an experienced examiner [10]. A more detailed objective analysis of FoG should be performed by 3 independent expert observers using a structured video assessment of complex gait tasks, including turns and walking in narrow space [11].

Since FoG-Q is well-validated [12], used worldwide [13–17], and recommended by the MDS Rating Scales Committee [18], it is a fast and sensitive tool for assessing FoG in clinical practice especially in combination with repeated full narrow turns. FoG-Q, originally developed by Giladi et al. [7], consists of six questions related to FoG and walking. The two questions that address gait difficulties in general (without specific regard to FoG) are in fact the most commonly reported weakness of this questionnaire, because they account for the possibility of false positivity in non-freezers [18].

FoG-Q has been shown to report about FoG as experienced by patients [12]. The most common is the OFF-related FOG [7, 11, 12]. However, not all patients with PD experience their full OFF state, i.e. those treated with deep brain stimulation (DBS) because their DBS is always ON. Therefore, one may wonder whether a low FoG-Q score necessarily indicates the absence of freezing in full OFF or not, and thus whether it distinguishes between freezers and non-freezers. Even though FoG-Q is commonly used in this population of patients, it has not, to our knowledge, been studied whether or what it indicates about the native state of the disease in advanced patients treated with DBS.

Therefore, the aim of the present study was to validate a Czech version of FoG-Q. A further, explorative aim was to examine what FoG-Q indicates about the presence and severity of gait impairment in case of patients treated with DBS in their full OFF state, i.e. medication (MED) OFF and DBS OFF.

Methods

Cross-cultural adaptation of the FoG-Q

We received authorization from N. Giladi to validate the scale and followed the standardized protocol by Beaton et al. [19]. The questionnaire was independently translated by two health professionals (OG and MH) native in Czech with good English language skills. Both versions were compared, and a consensus was reached with the help of other health professionals (HB and ER). The pre-final version was tested in 15 patients with PD for correct understanding by asking the patients how they understood each question. The pre-final version was translated back into English by a native English speaker with good Czech language skills who was not familiar with the original scale. The back-translation was then consulted with and authorized by N. Giladi. The final version (Appendix 1) was tested.

Patients

Thirty-five Czech-speaking patients with PD and implanted STN DBS were recruited from the Movement Disorders Centre of the university Department of Neurology. Inclusion criteria were a clinical diagnosis of PD according to UK Brain Bank diagnostic criteria [20], a Hoehn and Yahr stage of < 5 in the OFF state [21], variable severity of motor complications and/or gait disturbances as assessed by a movement disorders expert, and absence of severe cognitive impairment, i.e. a score above 24/30 on the Mini Mental State Examination (MMSE) [22]. Patients were excluded if they suffered from other serious neurologic or orthopaedic condition that could affect their gait, or severe sensory deficits such as blindness or peripheral neuropathy.

The study was approved by the Ethics Committee of General University Hospital in Prague (125/09). Written informed consent was obtained from all patients.

Clinical and instrumental assessment

The patients were first interviewed by a movement disorders specialist, and their demographic and clinical information was recorded using UPDRS I, II, and IV [23]; Hoehn and Yahr staging [21]; MMSE [22]; Frontal Assessment Battery (FAB) [24]; FoG-Q [7]; Short FES-I [25]; and Beck Depression Inventory, Second Edition (BDI-II) [26]. Afterwards, patients were examined OFF MED (withdrawal of dopamine agonist for 72 h, last dose of levodopa taken 12 h before the testing) with DBS ON and DBS OFF (90 min after turning STN-DBS OFF) by the same physician using UPDRS III [23] and clinical and instrumental gait assessment. These included Timed Up and Go test (TUG) [27], FoG Score [28], and walking 6 m on GAITRite carpet at normal speed. This examination was then repeated OFF MED with DBS ON. In the OFF MED and DBS OFF state, 11 patients were unable to complete the TUG test. The occurrence of FOG was directly observed by an experienced examiner.

Statistical analysis

Descriptive statistic methods were used to analyse the clinical and demographic characteristics of the participants.

Next, we verified whether the mean scores of individual items and their standard deviations were similar, and whether the item–total correlations were above 0.4. Floor and ceiling effects were set at 15% [29]. Internal consistency was analysed using Cronbach's alpha (α), and item analyses were conducted by examining α after excluding each the six FoG-Q items [30]. Values above 0.90 were considered to have a high internal consistency [31].

After visual inspection of the Q-Q plot, both convergent and divergent construct validity was tested using Pearson's

correlation coefficient (PCC). We calculated correlations between FoG-Q and UPDRS scores to assess the extent to which this replicated the pattern reported in the original FoG-Q study [7]. The strongest correlations were expected with UPDRS II (especially item 14 which specifically addresses FoG) and UPDRS III item 29 (gait), with several parameters of the TUG test (time, number of steps, and the occurrence of FoG), and with the FoG Score. Except for UPDRS II, values in two states were used: OFF MED + DBS ON and OFF MED + DBS OFF. The weakest correlation was expected for UPDRS I (mentation, behaviour, and mood).

Further correlations were expected with UPDRS II items 13 and 15 and in both states (OFF MED + DBS ON/OFF) with the total score of UPDRS III, UPDRS PIGD subscore [32], HY staging, Short FES-I, and with several spatiotemporal parameters of gait, i.e. with step length, double support time, velocity, and stride-to-stride variability [4, 33–36].

All analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 22.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. Because of the exploratory nature of the study, we did not correct for multiple testing.

Results

The 35 evaluated patients with PD had a median age of 61 years, disease duration median of 21 years, and a median HY stage of 2.7. Total FoG-Q scores ranged between 1 and 24 points with a mean of 11 (SD ± 5.547). Further clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

Item-total correlations of FoG-Q ranged between 0.75 and 0.90 (Appendix 2). Internal consistency as measured by Cronbach's α was 0.91 (excellent internal reliability). Based on our item analysis, all items contributed significantly to the total FoG-Q score. Reliabilities of FoG-Q after the exclusion of individual items are to be found in Appendix 3.

In the OFF MED state, statistical analysis further revealed significant correlations between FoG-Q and UPDRS II item 14 and with UPDRS III item 29, several TUG parameters (time, number of steps, and presence of FoG), and FoG Score. Details are provided in Table 2. These results show good convergent validity. By contrast, we found no association between FoG-Q and UPDRS I (mentation, behaviour, and mood), which can be interpreted as an indicator of good divergent validity.

Total FoG-Q score also correlated with age, HY staging, Short FES-I, UPDRS II item 13, UPDRS II item 15, UPDRS II, and UPDRS IV Dyskinesias (items 32–35), but not with UPDRS IV Motor fluctuations (items 36–39). OFF MED with DBS ON, the total FoG-Q score correlated positively with UPDRS III item 29, UPDRS III item 30, UPDRS PIGD subscore, the total UPDRS score, duration of the double

Table 1 Clinical and demographic characteristics of patients with PD. PD, Parkinson's disease; TEED, total electrical energy delivered; J, joule; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; DBS, deep brain stimulation; Short FES-I, shortened version of the Falls Efficacy Scale-International; MED, medication; MMSE, Mini-Mental State Examination; FAB, Frontal Assessment Battery; BDI-II, Beck Depression Inventory, Second Edition

	Patients with PD ($n = 35$, 6 women, 29 men)	
	Mean (SD)	Median
Age (years)	61 (6)	63
Disease duration (years)	21 (5)	20
Time since DBS implantation (years)	5 (3)	5
TEED l.sin. (J)	103 (71)	89
TEED l.dr. (J)	103 (74)	76
Levodopa Equivalent (mg)	1110 (591)	900
Hoehn and Yahr stage	2.7 (0.7)	2.5
UPDRS III (OFF MED, DBS OFF)	47 (15)	48
UPDRS Total (OFF MED, DBS OFF)	68 (20)	65
UPDRS Total (OFF MED, DBS ON)	44 (18)	43
Short FES-I	14 (5)	13
MMSE	28 (2)	29
FAB	15 (2)	15
BDI-II	7 (5)	6

support phase, and step length variability, and negatively with step length and speed. OFF MED with DBS OFF, the total FoG-Q score correlated with UPDRS III item 29, UPDRS III item 30, UPDRS PIGD subscore, and step time variability, but not with the total UPDRS score.

Furthermore, we observed negative correlations with step length, and velocity. Details are provided in Tables 3 and 4.

Discussion

This study validated the Czech translation of FoG-Q. We demonstrated excellent internal consistency ($\alpha = 0.91$), which is

Table 2 Convergent validity of the Freezing of Gait Questionnaire. PCC, Pearson correlation coefficient; MED, medication; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; TUG, Timed Up and Go Test; FoG, freezing of gait

	PCC	p value
UPDRS II item 14	0.524	0.001
UPDRS III item 29 (OFF MED)	0.662	<0.001
TUG time (OFF MED)	0.551	0.001
TUG steps (OFF MED)	0.586	<0.001
TUG freezing (OFF MED)	0.548	0.001
FoG Score (OFF MED)	0.605	<0.001

Table 3 Correlations of the Freezing of Gait Questionnaire. PCC, Pearson correlation coefficient; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; HY, Hoehn and Yahr; Short FES-I, shortened version of the Falls Efficacy Scale-International

	PCC	<i>p</i> value
Age	0.516	0.002
Disease duration	0.030	0.864
UPDRS I Total	0.131	0.454
UPDRS II item 13 (falls)	0.626	<0.001
UPDRS II item 15 (walking)	0.700	<0.001
UPDRS II Total	0.583	<0.001
UPDRS IV Dyskinesias (items 32–35)	0.486	0.003
UPDRS IV Motor fluctuations (items 36–39)	0.078	0.657
HY staging	0.724	<0.001
Short FES-I	0.558	<0.001

comparable with the results of previous studies [12–16]. The Czech version of FoG-Q shows good convergent construct validity as indicated by correlations with UPDRS II item 14, III item 29, TUG time, TUG steps, TUG FoG, and FoG Score. Divergent validity was also good, i.e. there was no correlation with UPDRS I subscore (mentation, behaviour, and mood). Both these results repeat the findings of previous validation studies [12–16]. Our item analysis and internal consistency results are congruent with the conclusions of Giladi et al. [7], who stated that none of the FoG-Q items can be excluded for the reason of high to excellent total-item correlation (the scale cannot be shortened without a sacrifice to the internal consistency of the items and homogeneity of the scale).

FoG-Q score correlated with age in our group, which is consistent with previous findings that FoG increases with age [4, 37]. Although both mean and median age of our patients were comparable to other validation studies [7, 12–16], they had much higher median disease duration (20 years), or

at least a larger minimal range thereof (13–34 years). Their HY stage in the ON state was nevertheless similar to other studied populations [12–15], most likely due to DBS treatment. The aforementioned longer disease duration might explain the lack of correlation between the FoG-Q Total score and disease duration and caused stronger correlation with UPDRS II item 13 (falls) and 15 (gait) compared to other studies [7, 12–16]. Similarly to Nilsson et al. [15], who also had a larger median of disease duration (20.3 years), we found a stronger correlation of FoG-Q Total score with UPDRS II than other studies [7, 12, 16].

In the patients' full OFF (OFF MED, DBS OFF), FoG-Q Total score did not correlate with UPDRS III Total score (PCC=0.302, *p*=0.08) in comparison to the state OFF MED with DBS ON (PCC=0.383, *p*=0.02). This is probably given by the fact that since FoG-Q is a questionnaire, it only reflects the state known to the patients. However, patients treated with DBS do not experience their full OFF. In this sense, FoG-Q does not reflect the native state of the disease in this population. We found strong correlations with UPDRS III items that are related to gait (UPDRS III item 29), balance (UPDRS III item 30) or both (PIGD subscore) even in the patients' full OFF state (Table 4). This could be explained by the fact that our patients were treated with high-frequency STN DBS, which has smaller effect on gait, balance [38], and FoG severity [39]. Therefore, with respect to gait and balance, FoG-Q does, to a certain extent, reflect the native state of the disease in patients treated with high-frequency STN DBS.

Similarly, we observed several correlations with spatio-temporal gait parameters (velocity, step length, and its variability) both OFF MED with DBS ON and in full OFF. These findings are consistent with other studies which report decreased stride length, increased cadence preceding FoG, presence of a highly abnormal frequency of leg movements during FoG, marked stride-to-stride variability, and asymmetry and variability of swing time in patients with PD and FoG [4,

Table 4 Correlations of the Freezing of Gait Questionnaire with clinical gait parameters and gait-related UPDRS III items in OFF MED state with DBS ON and OFF. PCC, Pearson correlation coefficient; MED, medication; DBS, deep brain stimulation; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale

	OFF MED, DBS ON		OFF MED, DBS OFF	
	PCC	<i>p</i> value	PCC	<i>p</i> value
UPDRS III item 29 (gait)	0.662	<0.001	0.686	<0.001
UPDRS III item 30 (balance)	0.611	<0.001	0.556	0.001
UPDRS III PIGD subscore	0.757	<0.001	0.821	<0.001
UPDRS III Total	0.383	0.02	0.302	0.08
Step length	-0.616	<0.001	-0.505	0.01
Double support phase	0.524	0.002	0.311	0.12
Velocity	-0.397	0.02	-0.442	0.02
Cadence	0.070	0.70	-0.016	0.94
Step length variability	0.652	<0.001	0.472	0.02
Step time variability	0.346	0.08	0.449	0.02

33–36]. The correlations in full OFF state can be explained again by the relatively smaller efficacy of high-frequency STN DBS on gait, balance, and FoG severity (see above). We noted a lack of correlation with cadence in our study. This is most likely because, in comparison to TUG, walking on GaitRite does not involve initiation of gait and turning, which are two triggers of FoG. In addition, cadence increases shortly before the FoG episode [4]. To support this conclusion, our patients did not generally experience FoG when walking on GaitRite, and consequently did not increase cadence. Interestingly, FoG-Q lost its correlation with the duration of the double support phase in full OFF, but instead gained correlation with step time variability in this state. The former finding can most likely be explained by the fact that patients markedly slowed down in full OFF state, which may have caused an increase of the duration of the double support phase regardless of FoG severity [40]. Correlation with step time variability has already been noted by Hausdorff et al. [41] who proposed several explanations for this fact. Among other explanations, they discuss a “threshold” relationship in which increased stride-to-stride variability is a risk factor for FoG, which is consistent with the “threshold model” of FoG [3, 36]. A marked increase in step time variability in full OFF does likely reflect FoG severity.

In contrast to two previously published studies [15, 16], we found correlation only with UPDRS dyskinesia subscore (IV items 32–35), but not with motor fluctuations subscore (IV items 36–39). This may again be explained by the specifics of our study population, the fact that they were treated with DBS, which reduces motor fluctuations [38]. In fact, the range of the summary score of UPDRS IV items 36–39 was 0–4 with both a mean and median of 2.

One limitation of the current study is a relatively small sample size. This limitation, however, is comparable to other studies that validated FoG-Q including the original one [7, 13, 15]. A re-evaluation with a larger sample would nevertheless be advantageous. Also, 11 patients were unable to complete gait examination in the OFF MED state with DBS OFF.

Conclusions

In conclusion, we have shown that the Czech version of the FoG-Q is a valid tool for the assessment of FoG in patients with PD and DBS without severe cognitive impairment. With respect to our explorative aim, FoG-Q might be considered to reflect gait and balance impairment in native state of the disease (full OFF) in patients treated with high frequency STN DBS.

Acknowledgements We would further like to thank K. Hume for back-translation of the questionnaire, N. Giladi for its revision, and C. Smith for proofreading the article.

Funding information This study received support from A2V 17-32318A, GAČR 16-23901 S, GAUK 758216 and AZV NV19-04-0023.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Giladi N, Horak FB, Hausdorff JM (2013) Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes. *Mov Disord* 28(11):1469–1473
- Raffo De Ferrari A et al (2015) *Freezing of gait and affective theory of mind in Parkinson disease*. *Parkinsonism Relat Disord* 21(5): 509–513
- Nieuwboer A, Giladi N (2013) Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. *Mov Disord* 28(11):1509–1519
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N (2004) Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 19(8):871–884
- Tan D, Danoudis M, McGinley J, Morris ME (2012) Relationships between motor aspects of gait impairments and activity limitations in people with Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 18(2):117–124
- Nieuwboer A, de Weerd W, Dom R, Lesaffre E (1998) A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients. *Disabil Rehabil* 20(4):142–150
- Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD (2000) Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 6(3):165–170
- Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Etnil GE, Thomaes T, Giladi N (2009) Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 30(4):459–463
- Nilsson MH et al (2010) Development and testing of a self administered version of the freezing of gait questionnaire. *BMC Neurol* 10:85
- Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR (2012) Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 18(2):149–154
- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N (2003) Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 10(4):391–398
- Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe WH, Stocchi F, Tolosa E (2009) Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 24(5):655–661
- Vogler A et al (2015) German translation and validation of the “freezing of gait questionnaire” in patients with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2015:982058
- Baggio JA, Curtarelli MB, Rodrigues GR, Tumas V (2012) Validity of the Brazilian version of the freezing of gait questionnaire. *Arq Neuropsiquiatr* 70(8):599–603
- Nilsson MH, Hagell P (2009) Freezing of Gait Questionnaire: validity and reliability of the Swedish version. *Acta Neurol Scand* 120(5):331–334
- Tambasco N, Simoni S, Eusebi P, Ripandelli F, Brahami E, Sacchini E, Nigro P, Marsili E, Calabresi P (2015) The validation of an Italian version of the freezing of gait questionnaire. *Neurol Sci* 36(5):759–764

17. Candan, S.A., A. Çatker, and T.S. Özcan, Psychometric properties of the Turkish version of the freezing of gait questionnaire for patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences and Neurophysiology*, 2019. 36(1): p. 44–4
18. Bloem BR, Marinus J, Almeida O, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, Ruzicka E, Goetz C, Stebbins G, Martinez-Martin P, Schrag A, Movement Disorders Society Rating Scales Committee (2016) Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 31(9):1342–1355
19. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB (2000) Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 25(24):3186–3191
20. Hughes AJ et al (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3):181–184
21. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L, Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 19(9):1020–1028
22. Štěpánková H et al (2015) Mini-mental state examination—česká normativní studie. *Cesk Slov Neurol* 2015:78
23. Recent developments in Parkinson's disease. Edited by S. Fahn, C. D. Marsden, P. Jenner, and P. Teychenne New York, Raven Press, 1986 375 pp, illustrated. *Annals of neurology*, 1987 22(5): p. 672–672
24. Bezdiček O, Růžička F, Fendrych Mazancova A, Roth J, Dušek P, Mueller K, Růžička E, Jech R (2017) Frontal assessment battery in Parkinson's disease: validity and morphological correlates. *J Int Neuropsychol Soc* 23(8):675–684
25. Jonasson SB, Nilsson MH, Lexell J (2017) Psychometric properties of the original and short versions of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I) in people with Parkinson's disease. *Health Qual Life Outcomes* 15(1):116
26. Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten J (2006) Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(5):668–672
27. Podsiadlo D, Richardson S (1991) The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39(2):142–148
28. Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, Fietzek UM (2010) A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov Disord* 25(8):1012–1018
29. McHomey CA, Tarlov AR (1995) Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Qual Life Res* 4(4):293–307
30. Cronbach LJ (1951) Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 16(3):297–334
31. Lance CE, Butts MM, Michels LC (2006) The sources of four commonly reported cutoff criteria: what did they really say? *Organ Res Methods* 9(2):202–220
32. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC (2013) How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 28(5):668–670
33. Chee R, Murphy A, Danoudis M, Georgiou-Kanistianis N, Iansek R (2009) Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain* 132(Pt 8):2151–2160
34. Plotnik M, Giladi N, Balash Y, Peretz C, Hausdorff JM (2005) Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann Neurol* 57(5):656–663
35. Nieuwboer A, Dom R, de Weert W, Desloovere K, Fieuw S, Broens-Kaucsik E (2001) Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 16(6):1066–1075
36. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM (2012) Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment *Parkinsons Dis* 2012:459321
37. Jankovic J, Kapadia AS (2001) Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58(10):1611–1615
38. Negida A, Elminawy M, el Ashal G, Essam A, Eysa A, AbdElaleem Aziz M (2018) Subthalamic and Pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Cureus* 10(2):e2232
39. Gilat M et al (2018) Freezing of gait: promising avenues for future treatment. *Parkinsonism Relat Disord*
40. Smolders K, Dale ML, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB (2016) Pharmacological treatment in Parkinson's disease: effects on gait. *Parkinsonism Relat Disord* 31:3–13
41. Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N (2003) Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res* 149(2):187–194

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Gait and Balance Impairment after Acute Methanol Poisoning

Kamila Peterová¹, Hana Brožová¹, Jiří Klempeř¹, Irena Lišková¹, Ondřej Bezdiček¹, Petr Řidzoň^{2,3}, Manuela Vaněšková², Sergej Zakharov³, Daniela Peklová³, Michal Miovský⁴ and Evžen Růžička¹

¹Department of Neurology, Charles University, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague, Czech Republic, ²Department of Radiology, Charles University, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague, Czech Republic, ³Department of Occupational Medicine, Charles University, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague, Czech Republic, ⁴Department of Neurology, Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic and ⁵Department of Addictology, Charles University, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague, Czech Republic

(Received 5 May 2017; Accepted 4 July 2017)

Abstract: Neurological sequelae including gait impairment were reported in survivors after methanol intoxication; however, no systematic study has been published so far. We aimed to analyse gait and balance impairment in a group of Czech methanol poisoning survivors. We examined 43 patients (age 46 ± 13 years) 2–8 months after methanol poisoning and 43 healthy controls. Investigations contained a shortened version of Falls Efficacy Scale (FES), clinical tests of gait and balance including Timed Up and Go test (TUG) and gait analysis using GaitRite[®] system, neurological and neuropsychological examination, brain imaging, EMG and tests of alcohol consumption. Nineteen patients admitted balance and gait impairment according to FES. Mild to moderate parkinsonian signs showed seven patients. Patients were slower (8.8 versus 5.7 s, $p < 0.001$) and performed more steps (11.1 versus 7.9 , $p < 0.001$) in TUG compared with the controls. Gait analysis revealed shorter step length (76.5 versus 88.7 cm, $p < 0.001$), increased double support phase (18.8 versus 15.5% , $p < 0.001$) and wider base of support (11.3 versus 9.6 cm, $p = 0.006$) in patients. Eleven patients had deficit of executive function and performed higher cadence compared to the patients with normal execution (122.7 versus 115.0 step/min., $p = 0.025$). Lower limb polyneuropathy was verified in nine patients, without relation with gait or balance parameters. Neuroimaging revealed lesions mainly in the basal ganglia. Methanol poisoning survivors presented slower wide-based gait with shortened steps corresponding with frontal gait disorder. Higher stepping cadence associated with executive deficit supported the evidence of frontal lobe dysfunction related to impairment of basal ganglia and connections in frontal cortico-basal ganglia loops.

Methanol is a colourless liquid, resembling ethanol in smell and taste. Intoxications occur as isolated accidental episodes or as a mass or cluster poisonings due to consumption of illicit adulterated spirits [1–3]. In the Czech Republic, it was a rare condition until a mass poisoning outbreak in 2012–2014 with 137 intoxicated patients due to ingestion of adulterated alcoholic beverages [4,5]. The mortality and the prevalence of health sequelae in survivors were high despite efficient treatment [6–9].

Absorption of methanol after oral administration is rapid with the attainment of peak methanol concentrations within 30–60 min. after ingestion. The minimal lethal dose of ingested methanol in adults is about 1 mg/kg of body-weight; however, the toxicity of methanol itself is relatively low. The products of biotransformation in the liver (formaldehyde and formic acid) in combination with metabolic acidosis are responsible for the major toxic effects in human beings [10–12]. The severity of clinical symptoms also depends on the concomitant amount of ingested ethanol due to competitive inhibition along the metabolic pathway [13,14].

Acute symptoms of methanol intoxication usually develop after initial inebriety. The main complaints are headache,

nausea, epigastric pain or vomiting. After a latent period of 12–24 hr may appear visual disturbances, epileptic seizures or even rapid deterioration to stupor, coma and sudden death in some cases [2,10]. Biochemical analysis proves severe metabolic acidosis with high osmotic gap, increased pCO₂ and high β -formate and S -lactate levels [12].

Late-term neurological and visual symptoms occur in survivors with delay of days up to weeks after intoxication [15,16]. Parkinsonism [17], pyramidal signs [18], gait disorders [19–23] and seldom dystonia [19,24,25] were described in previous studies. Neuroimaging findings can reveal structural damage of the basal ganglia with predominant affection of putamen [26]. Symmetrical bilateral putaminal lesions range from partial changes to all-embracing haemorrhagic necrosis [20,26–28] and are supposed to be caused by the predilect accumulation of formic acid in high concentrations within the putamen; however, the reasons for this phenomenon are unclear [26]. A direct toxic effect of formic acid due to the inhibition of cytochrome *c* oxidase is also considered [29]. A reduction in the blood flow through the basal veins of Rosenthal upon secondary hypotension during intoxication [27] may also have a key role in affection of basal ganglia and the optic nerve, which are susceptible to anoxia and metabolic acidosis [30]. Others propose that formic acid is able to increase enzymatic activity of dopa- β -hydroxylase and impair dopaminergic pathway [31]. Secondary myeloclastic effect of accumulated

Author for correspondence: Hana Brožová, Department of Neurology, Charles University, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Kateřinská 30, 120 00, Prague, Czech Republic (e-mail hana.brozova@fl.cuni.cz).

formic acid within the optic nerve leads to visual disturbances [32]. Among other findings are [20,26,27] occasionally lesions in caudate nucleus, brainstem or cerebellar area [33,34] or subcortical white matter lesions.

No systematic study of gait disorders after methanol intoxication has been published so far, although several papers mentioned gait impairment with a parkinsonian pattern, characterized as slow shuffling [19], with stooped flexed posture [20], reduced arm swing [21], small steps and impaired balance [22]. Others reported broad-based propulsive gait [35] with difficulty in initiating movement. Hesitation [20] and festination [23] were seen in a few cases. Ataxic (unstable) gait with worsening after exclusion of visual control and sensory loss on the distal part of the legs was described in patients in Estonia [32].

The primary aim of our study was to analyse the gait and balance disturbances in a group of survivors after acute methanol poisoning. Considering the previous reports, we suggested that prevailing gait pattern will be characterized by parkinsonian features. We further aimed to evaluate the severity of gait impairment and to correlate gait parameters to other clinical findings in our group of patients.

Patients and methods

The study was approved by the General University Hospital Ethics Committee and was in compliance with the Declaration of Helsinki.

Participation in the study was offered to all 83 survivors from a total of 137 patients, who were poisoned by methanol during the mass outbreak between September 2012 and January 2014 in the Czech Republic [36]. Fifty patients agreed to take a part in the study; however, we had to exclude seven of them due to inability to walk independently, blindness, hemiparesis after previous stroke or refusal to complete the examination. We included 43 patients (nine females, 34 males; mean age 46 ± 13 years, ranged 24–73 years) about 2–8 months after the proven acute methanol intoxication. A detailed record of history of the poisoning and acute care facility data were collected and analysed centrally in the Czech Toxicological Information Center [4]; for more detail, see table 1.

A healthy control group consisted of 43 age- and sex-matched volunteers (nine females, 34 males; mean age 46 ± 13 years, ranged 24–

73; $p = 0.484$), who were free of any neurological, psychiatric or other disabling illness. All controls denied intake of any medication acting on the central nervous system, and only occasional alcohol consumption was referred, not fulfilling the criteria of harmful use.

Neither patients nor controls were under alcohol influence during the examination. No participant had a severe rheumatic or orthopaedic disease, trauma, congenital malformation of lower extremities or other illness interfering with gait.

All patients filled in a shortened version of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I, score range 7–28, cut-off 8), which contains seven simple questions concerning instability and fear of falling in usual daily activities [37]. Neurological symptoms in patients were rated by the Natural History and Neuroprotection in Parkinson Plus Syndromes – Parkinson Plus Scale (NNPPS-PPS, ranging from 0 to 335 points), which evaluates signs of parkinsonism as well as dystonic, cerebellar, pyramidal features, myoclonus, bulbar/pseudobulbar, orthostatic and urinary symptoms [38]. The Mini-Mental State Exam (MMSE, score range 0–30, cut-off 24) was used to assess cognitive state [39], the Frontal Assessment Battery to evaluate frontal lobe function (FAB, score range 0–18, cut-off <16 was used to define executive impairment) [40] and the Digit Span Backwards for measuring verbal working memory ability. Tests of executive function targeted on initiation (Controlled Oral Word Association Test, COWAT) [41], set shifting (Trail Making Test – part B, TMT-B) [42] and inhibition (Stoop Interference) [43].

All participants underwent a set of clinical tests focusing on gait and balance. The Timed Up and Go test (TUG) was used to assess functional mobility. The examination includes rising from a chair, walking 3 m forward, 180° turning and walking back to the chair to sit down [44]. The number of steps and time needed to complete the examination were recorded.

Postural stability was evaluated by the pull test [45] that measures the ability to recover from a backward pull to the shoulders. The test is rated as normal if the subject recovers independently and may take 1 or 2 steps or an ankle reaction. Abnormal results of the test included three or more steps backward to recover or the need to be assisted to prevent falling.

The Romberg test [46] was performed to examine static standing balance. The subject stands with feet together with eyes open and then closed for 20 sec. Inability to maintain the position after removing visual input indicates sensory impairment [47].

The Functional Reach Test (FRT) [48] assesses stability by measuring the maximum distance an individual can reach forward while standing in a fixed position. The distance was calculated as a difference between the primary and the final position of the fist at the 3rd metacarpal head.

The 360 Degree Turn Test (360° Turn) [49] evaluates dynamic balance. The subject performed a complete circle (360 degrees) in comfortable and fast speed clockwise and counterclockwise, while the time and the number of steps to complete the turn were recorded.

To provide a more detailed tempo-spatial analysis of gait pattern, we used the GaitRite Analysis System. It consists of a 4.6-m-long computerized pressure-sensitive walking mat, covered by sensors, which are arranged in a grid-like pattern to identify footfall contacts. All participants were instructed to walk over the mat at comfortable preferred speed, fast walking speed and with eyes closed at preferred speed. All gait examinations were repeated twice. We gathered spatial (step length, base width) and temporal characteristics (step time, double support time, gait velocity and cadence) of the gait of both investigated groups. (For details of the gait parameters see Appendix S1).

A magnetic resonance investigation of the brain (MRI, Gyroscan Philips 1.5 T with the following protocol: axial T2-weighted image, fluid-attenuated inversion recovery, pre- and post-contrast T1-weighted image and spectral pre-saturation with inversion recovery coronal images centred to the orbital region), was performed in all patients

Table 1.

Admission laboratory and clinical parameters of acute methanol poisoning in 43 patients.

	Median (IQR)	Min-max
S-MeOH (mg/l)	935.0 (406.0–2030.0)	85.0–7307.0
S-EtOH (mg/d)	5.0 (0.0–350.0)	0.0–4460.0
S-Formic acid (mg/l)	610.0 (256.0–748.0)	0.0–1400.0
S-Lactate (mmol/l)	1.9 (1.4–3.7)	0.7–11.4
Arterial pH	7.3 (7.1–7.4)	6.7–7.5
GCS	15 (15–15)	3–15
Latent period (hr)	17.5 (12.0–36.0)	2.0–96.0
Time to presentation (hr)	30.0 (14.0–40.0)	1.0–96.0

Values are presented as median (interquartile range); (minimal and maximal values).

S-MeOH, serum methanol concentration; S-EtOH, serum ethanol concentration; S-lactate, serum lactate concentration; GCS, Glasgow Coma Scale; S, serum.

except three, who had a computed tomography (CT, native scans) due to contraindications for MRI.

The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; range 0–36, cut-off 7) was used as a screening questionnaire of alcohol consumption [50] in patients, because risk drinking of alcohol was reported in discharge reports at the time of methanol intoxication in 26 (60%) patients. Each patient underwent an alcohol breath test and a set of laboratory examinations including ethyl glucuronide in urine (EthGlu, positive/negative detection in urine), carbohydrate-deficient transferrin (CDT, normal range 0%–2%) and gamma-glutamyltransferase (GGT, normal range 0.1–0.7 $\mu\text{kat/l}$) for objective evaluation. Electromyography (EMG) of lower limbs was performed in patients to measure nerve conduction velocity in search of possible neuropathy.

Descriptive statistics for the collected data was performed to determine the distribution of demographic, clinical and gait variables. Gait parameters were calculated as an arithmetic mean value of results in two trials in each condition. Intergroup differences in methanol and control group were assessed using a two-sample *t*-test (for parameters with a normal distribution according to Shapiro–Wilk test) or the Mann–Whitney and Wilcoxon rank-sum test (for non-normally distributed parameters). To evaluate the influence of leg length on gait parameters, an analysis of covariance (ANCOVA) was performed (with leg length as covariates); similarly, ANCOVA was used in comparison of results of AUDIT to exclude the influence of age. Pearson's chi-squared test and Spearman tests were performed to assess correlations between variables (i.e. biochemical parameters, GCS, neuropsychological tests, FES, NNIPPS and gait parameters) and intergroup differences in methanol patients with abnormal findings on MRI and EMG; executive tests were assessed by the Mann–Whitney test.

Results

In the neurological examination as reflected by NNIPPS-PPS, we did not find clinically relevant group abnormalities in any subdomain. Seven patients (16%) fulfilled the criteria of parkinsonism (presence of bradykinesia with either rigidity or tremor resulting in combined NNIPPS subscore >4) corresponding to mild (subscore 5–10) to moderate (subscore 11–20) parkinsonism severity. Cerebellar features found in 16 (37%) subjects were only of minimal severity according to NNIPPS (cerebellar subscore ranged 1–6). Nineteen patients (44%) admitted subjective balance and gait impairment with FES total score ranging from 9 to 24. MMSE was within normal range except in three patients (7%). FAB demonstrated impaired frontal functions in 16 patients (37%). Executive deficit (based on performance score below 1.5 S.D. from normal mean in at least two executive tests including TMT-B, COWAT, Digit Span Backwards and Stroop Interference) was documented in 11 patients (26%). Results are presented in table 2.

Gait and balance parameters of methanol survivors and control group are summarized in table 3. In the TUG test, the patients were clearly slower and walked with greater cadence compared with the control group (both $p < 0.001$). From the measures obtained using the GaitRite system, gait velocities at a comfortable pace were similar in both groups; however, the patients showed greater cadence than controls ($p = 0.002$), but their increased cadence at a fast gait speed was significantly lower than in controls. In the fast speed condition, the patients produced a significantly shorter step length and a higher step time and had lower velocity and a clearly longer duration of

the double support phase of gait cycle in comparison with the controls (all $p < 0.001$). The base of support was wider in the patients, especially in comfortable pace of walking ($p = 0.006$), and further widened while walking with closed eyes ($p = 0.022$). The methanol group was also slower in fast turning ($p < 0.001$) and achieved shorter distance in FRT ($p < 0.001$). Only two patients (5%) had difficulties in the Romberg test and six patients [14] scored abnormal at the pull test.

The patients with executive impairment ($N = 11$) had a significantly higher cadence in comfortable gait compared to patients ($N = 32$) with normal executive function (122.7 versus 115.0 step/min., $Z = -2.236$, $p = 0.025$). No significant correlations were found between gait parameters and NNIPPS-PPS, FES, MMSE, FAB score. We also did not prove significant correlations between measured gait parameters and admission laboratory parameters obtained at the acute care facility during hospitalization.

Positive screening of the harmful use of alcohol according to AUDIT was present in 22 of the methanol patients (51%). The alcohol breath test was negative in all participants during the examination, EthGlu in urines was positive in 26 (61%), elevated serum CDT was observed in 14 (33%), and increased levels of GGT were found in 16 (37%) patients. Patients with positive screening according to AUDIT were significantly younger (41.2 ± 11.9 versus 53.4 ± 13.3 years, $p = 0.004$) and showed no significant differences in gait or balance measures compared to patients with negative screening if effect of age was eliminated. Interestingly, we found a higher gait velocity at a comfortable pace in patients with positive screening of CDT (1.59 ± 0.23 versus 1.38 ± 0.21 m/sec., $p \leq 0.01$) and EthGlu (1.52 ± 0.25 versus 1.32 ± 0.16 m/sec., $p \leq 0.01$). Even so, we failed to prove any significant correlation between serum and urines biochemical parameters and the results of gait or balance tests.

EMG verified distal lower limb polyneuropathy was only mild. Patients with positive finding on EMG were of higher age compared to those with negative findings (58.4 ± 11.3 versus 42.0 ± 12.1 years, $p < 0.001$); however, no significant differences in gait parameters were observed in comparison with the other patients.

Neuroimaging of brain revealed lesions mainly in the basal, including bilateral putaminal necrosis and/or lesions in the pallidum, rarely in the brainstem, cerebellum and subcortical white matter (more details in table 2).

Discussion

In the current study, we attempted to confirm the hypothesis that patients after methanol intoxication suffer from parkinsonian gait impairment as suggested in previous studies [19–23]. Indeed, the group analysis of gait measures revealed shorter steps and lower velocity in fast speed with inability to adapt length and duration of the steps to gain appropriate speed in methanol patients compared with the healthy individuals. Those characteristics are, however, not specific only for parkinsonian gait. In the clinical assessment, we did not

Table 2
The results of questionnaires, clinical scales and complementary methods of the Methanol Group.

	Abnormal N (%)	Median (IQR)	(Min-max)
NNIPPS-PPS – total score (335)	35 (81%)	7.0 (2.5–13.0)	(0–46)
Mental function (40)	23 (53%)	1.0 (0.0–3.5)	(0–10)
Bulbar–pseudobulbar signs (24)	12 (28%)	0.0 (0.0–1.0)	(0–4)
ADL/mobility (32)	7 (16%)	0.0 (0.0–0.0)	(0–5)
Tremor (32)	14 (33%)	0.0 (0.0–1.5)	(0–5)
Rigidity (20)	4 (9%)	0.0 (0.0–0.0)	(0–6)
Myoclonus (12)	0 (0%)	0.0 (0.0–0.0)	(0–0)
Limb bradykinesia (32)	16 (37%)	0.0 (0.0–3.0)	(0–12)
Axial bradykinesia (24)	10 (23%)	0.0 (0.0–0.0)	(0–4)
Ocular motor function (21)	4 (9%)	0.0 (0.0–0.0)	(0–3)
Axial dystonia (12)	0 (0%)	0.0 (0.0–0.0)	(0–0)
Limb dystonia (16)	0 (0%)	0.0 (0.0–0.0)	(0–0)
Pyramidal signs (4)	7 (16%)	0.0 (0.0–0.0)	(0–3)
Cerebellar function (44)	16 (37%)	0.0 (0.0–1.0)	(0–6)
Orthostatic symptoms (12)	14 (33%)	0.0 (0.0–3.0)	(0–12)
Urinary symptoms (10)	0 (0%)	0.0 (0.0–0.0)	(0–0)
MMSE (30; cut-off score 24)	3 (7%)	29.0 (27.0–29.0)	(15–30)
FAB (18; cut-off score 16)	16 (37%)	16.0 (15.0–17.0)	(8–18)
TMT-B (sec.)		117.8 (76.0 ± 139.0)	(37.0–314.0)
COWAT (number of words)		40.6 (35.0 ± 51.0)	(2.0–59.0)
Digit span backwards (correct points total)		5.3 (2.0 ± 45.0)	(16.0–89.0)
Stroop interference (sec.)		34.1 (11.0 ± 15.0)	(6.0–25.0)
FES-I (28; cut-off score 9)	19 (44%)	8.0 (7.0–11.0)	(7–24)
AUDIT (36; cut-off score 7)	22 (51%)	8.0 (5.0–15.5)	(1–34)
EMG verified peripheral polyneuropathy	9 (21%)		
MRI abnormalities			
a) supposedly associated with methanol	16 (37%)		
Basal ganglia (pallidum, putamen)	13 (30.2%)		
Cerebellum (nol. dentatus)	1 (2.3%)		
Brainstem (pons, mesencephalon)	4 (9.3%)		
Subcortical haemorrhage	2 (4.7%)		
Optic nerve atrophy	2 (4.7%)		
b) other MR abnormalities			
Cerebral cortical atrophy	10 (14%)		
Cerebellar atrophy	1 (2.3%)		
Leukoaraiosis	2 (4.7%)		
White matter lesions	2 (4.7%)		

Values represent abnormal N (%), number of patients with abnormal findings (percentage of total, n = 43); Median (IQR), median (interquartile range); (min-max), (minimal and maximal values).

observe other typical parkinsonian features, such as stooped flexed posture, reduced arm swing, freezing, hesitation [20] or propulsive gait [35]. In fact, except of seven subjects, the majority of the patients lacked any considerable signs of parkinsonism in the neurological examination scored by NNIPPS-PPS.

The results of gait analysis support alternative interpretation of the further differences between the methanol group and the healthy controls [51]. Namely, a wider base of support at a comfortable gait speed can be present in cerebellar ataxia [52,53], vestibular disorder [54] or impairment of proprioception [55]. However, we did not observe clinically relevant features of cerebellar involvement or vestibular disorder either in neurological examination or according to NNIPPS-PPS sub-scores. The neuroimaging findings were also unresponsive as only one patient had a cerebellar lesion and one a marked cerebellar atrophy. Sensory ataxia could be considered, based

on the detection of wide-based gait that further deteriorated when patients walked with eyes closed; nevertheless, distal sensory polyneuropathy was verified by EMG only in one-fifth of the patients, and its presence did not show any relation to gait or balance parameters.

All the evidence leads us to suppose that the gait pattern revealed by gait analysis in methanol patients corresponds with frontal gait disorder [56], a higher-level gait disorder [57,58], known also under terms including gait apraxia [59,60], lower body parkinsonism [61], marche a petits pas or vascular parkinsonism [62]. Frontal gait disorder has typically been described as slower wide-based gait with shortened steps accompanied by postural instability and fear of falling, with normal voluntary movements of the upper limbs, and the absence of a rest tremor [63]. In the patients, most of these features were documented in comparison with the healthy control group. Slower gait compared with controls was shown in

Table 3.

The gait and balance parameters of survivors of methanol poisoning and the control group.

		Methanol patients	Healthy controls
TUG 3 m	Time (sec.)	8.8 ± 2.0***	5.7 ± 0.9
	Steps	11.1 ± 2.2***	7.9 ± 1.2
Turning fast	Time (sec.)	2.1 ± 0.6***	1.6 ± 0.3
	Steps	5.7 ± 5.0***	3.9 ± 0.8
Functional reach test	Forward (cm)	32.5 ± 8.2***	43.7 ± 9.4
	Backward (cm)	23.1 ± 7.8***	32.2 ± 8.6
Romberg test	Positive	2/43 (5%)	0/43
Pull test	Abnormal	6/43 (14%)	0/43
Parameters in GaitRite system			
Velocity (m/sec.)	Comfortable	1.30 ± 0.23	1.26 ± 0.23
	Fast	1.72 ± 0.27***	2.19 ± 0.37
Cadence (step/min.)	Comfortable	117.4 ± 12.7**	109.0 ± 8.9
	Fast	134.7 ± 12.6***	148.5 ± 14.3
Step time (sec.)	Comfortable	0.52 ± 0.06**	0.56 ± 0.05
	Fast	0.45 ± 0.04***	0.41 ± 0.04
Step length (cm)	Comfortable	66.5 ± 8.3	70.3 ± 6.9
	Fast	76.5 ± 10.2***	88.7 ± 8.8
HH base support (cm)	Comfortable	11.3 ± 2.9**	9.6 ± 2.2
	Fast	11.2 ± 2.9	10.5 ± 2.9
Double supp % of cycle	Comfortable	13.2 ± 3.4*	11.0 ± 3.4
	Fast	23.2 ± 3.1	23.2 ± 2.9
	Fast	18.8 ± 2.7***	15.5 ± 3.8
	Eyes closed	25.3 ± 5.7	22.9 ± 3.4

Values are mean ± S.D. (n = 43).

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, ANCOVA compared with healthy controls.

both TUG and a computerized gait analysis at fast speed of walking. The analysis revealed wider base of support, shorter steps and higher cadence of stepping in methanol patients. The ability to increase walking speed by increasing the cadence of stepping is typically impaired in frontal gait disorder [58], while it remains preserved in Parkinson's disease [64]. Moreover, documented fear of falling with increased FES scores together with slower turning and worse performance in FRT reflects a compromised static and dynamic balance in methanol patients compared with the control group.

The estimated presence of frontal gait disorder in the patients is further supported by the documented impairment of other frontal functions. Cognitive deficit of the frontal type in patients after acute methanol poisoning was documented in previous works [15]. In accordance with those results, we proved a cognitive decline according to FAB and particularly executive impairment, correlating with a higher cadence in comfortable gait. Executive dysfunction has previously been reported in connection with difficulty in maintaining walking stability and an elevated fall risk [65–67], typically accompanying the frontal gait disorder [63].

Frontal gait disorder reflects disrupted connections in the cortico-basal ganglia loops [57]. Neuroimaging studies in

general fail to define a specific related pathology and describe rather non-specific findings such as diffuse subcortical white matter changes that may be associated with the so-called vascular parkinsonism as well as with gait and balance abnormalities in non-disabled elderly [62,68]. Conversely, typical MRI findings after methanol intoxication show structural damage of the basal ganglia [20,26,27] that was also demonstrated in one-third of the patients, including mainly bilateral putaminal necrosis and lesions in the pallidum [61,62]. However, we failed to find a statistically significant association between imaging findings and gait parameters in our group of patients. The explanation could be in a mostly subclinical impairment in the patients, which was detectable only on a detailed gait analysis, with no evident clinical manifestation of a movement disorder during the standard neurological examination.

The major limitation of our study is the fact that we could not investigate the most affected subjects due to high mortality of the methanol poisoning or inability to walk independently in the severely affected subjects. Secondly, without controls with an appropriate history of alcohol consumption, we cannot clearly exclude the effects of chronic ethanol consumption in the patients, despite the absent relevant correlations between the gait parameters and the biochemistry or EMG findings. In the further research, it will be appropriate to evaluate the development of the proven deficit over time in a prospective study.

Conclusion

Survivors of methanol poisoning did not present a typical parkinsonian gait pattern. Compared with the healthy controls, the patients presented slower wide-based gait with shortened steps that correspond to the pattern of frontal gait disorder. Higher stepping cadence associated with executive dysfunction supports the evidence of frontal lobe dysfunction related to the basal ganglia dysfunction and disrupted connections in the frontal cortico-basal ganglia loops as the sequelae of methanol poisoning.

Acknowledgements

The study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic (AZV), grant no. 16-27075A, 17-32318A and Charles University, GAUK 758216, PROGRES Q25, Q27 and Q29, RVO-VFN64165.

Disclosure

All the authors declare no competing interests.

References

- Paasma R, Hovda KE, Tikkerberri A, Jacobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol* 2007;45(2):152–7.
- Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005;258(2):181–90.
- Hassanian-Moghaddam H, Nikfarjam A, Mirafzal A, Saberinia A, Nasehi AA, Masoumi Asl H *et al*. Methanol mass poisoning in

- Iran: role of case finding in outbreak management. *J Pub Health* 2015;37(2):354-9.
- 4 Zakharov S, Pelcova D, Urban P, Navratil T, Diblík P, Kuthan P *et al*. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol* 2014;52(10):1013-24.
 - 5 Zakharov S, Kotikova K, Vaneckova M, Seidl Z, Nurieva O, Navratil T *et al*. Acute methanol poisoning: prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119(2):228-38.
 - 6 Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Latta J, Pisar M *et al*. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol* 2017;55(2):123-32.
 - 7 Zakharov S, Nurieva O, Navratil T, Diblík P, Kuthan P, Pelcova D. Acute methanol poisonings: folates administration and visual sequelae. *J Appl Biomed* 2014;12(4):309-16.
 - 8 Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, Edleston M *et al*. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol* 2015;53(8):797-806.
 - 9 Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Kurocova I, Komzák O *et al*. Intermittent hemodialysis is superior to continuous venovenous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int* 2014;86(1):199-207.
 - 10 Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol P. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(4):415-46.
 - 11 Liesivuori J. Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms. *Pharmacol Toxicol* 1991;69(3):157-63.
 - 12 Zakharov S, Kurocova I, Navratil T, Salek T, Komarc M, Pelcova D. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116(5):445-51.
 - 13 Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, Belacek J, Navratil T, Pelcova D. Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem* 2017;148(3):409-19.
 - 14 Zakharov S, Pelcova D, Urban P, Navratil T, Nurieva O, Kotikova K *et al*. Use of out-of-hospital ethanol administration to improve outcome in mass methanol outbreaks. *Ann Emerg Med* 2016;68(1):52-61.
 - 15 Bezdicek O, Klempir J, Liskova I, Michalec J, Vaneckova M, Seidl Z *et al*. Sequelae of methanol poisoning for cognition. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 2014;77(3):320-5.
 - 16 Nurieva O, Kotikova K, Urban P, Pelcova D, Petrik V, Navratil T *et al*. Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy: a 2-year prospective study in 54 patients. *Monatshchem* 2016;147(1):239-49.
 - 17 Rietjens S, de Lange D, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol. *Neth J Med* 2014;72(2):73-9.
 - 18 Hageman G, Van der Hoek J, Van Hout M, van der Laan G, Steur EJ, De Bruin W *et al*. Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy, and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure. *J Neurol* 1999;246(3):198-206.
 - 19 Davis LE, Adair JC. Parkinsonism from methanol poisoning: benefit from treatment with anti-parkinson drugs. *Mov Disord* 1999;14(3):520-2.
 - 20 McLean DR, Jacobs H, Mielke BW. Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1980;8(2):161-7.
 - 21 Mozaz M, Wyke M, Indakotera B. Parkinsonism and defects of praxis following methanol poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(9):843-4.
 - 22 Ley CG, Gali FG. Parkinsonian syndrome after methanol intoxication. *Eur Neurol* 1983;22(6):405-9.
 - 23 Riegel H, Wolf G. Schwere neurologische Ausfälle als Folge einer Methylalkoholvergiftung. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie und Ihrer Grenzgebiete* 1966;34(6):346-000.
 - 24 LeWitt PA, Martin SD. Dystonia and hypokinesia with putaminal necrosis after methanol intoxication. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(2):161-7.
 - 25 Quartarone A, Girlanda P, Vita G, Battaglia F, Majorana G, Monici M *et al*. Oromandibular dystonia in a patient with bilateral putaminal necrosis after methanol poisoning: an electrophysiological study. *Eur Neurol* 2000;44(2):127-8.
 - 26 Pelletier J, Habib MH, Khalil R, Salanon G, Bartoli D, Jean P. Putaminal necrosis after methanol intoxication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):234-5.
 - 27 Glazer M, Dross P. Necrosis of the putamen caused by methanol intoxication: MR findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160(5):1105-6.
 - 28 Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, Ruzicka E, Bezdicek O, Brozova H *et al*. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuroendocrinol Lett* 2015;36(8):737-44.
 - 29 Sefidbakht S, Rasekhi AR, Kamali K, Boshani Haghighi A, Salooti A, Meshksar A *et al*. Methanol poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiology* 2007;49(5):427-35.
 - 30 Arora V, Nijjar IB, Multani AS, Singh JP, Abrol R, Chopra R *et al*. MRI findings in methanol intoxication: a report of two cases. *Br J Radiol* 2007;80(958):e243-6.
 - 31 Finkelstein Y, Vardi J. Progressive parkinsonism in a young experimental physicist following long-term exposure to methanol. *Neurotoxicology* 2002;23(4-5):521-5.
 - 32 Paasma R, Hovda KE, Jacobsen D. Methanol poisoning and long term sequelae - a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol* 2009;9:5.
 - 33 Anderson CA, Rubinstein D, Filley CM, Stears JC. MR enhancing brain lesions in methanol intoxication. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21(5):834-6.
 - 34 Gaul HP, Wallace CJ, Auer RN, Fong TC. MR findings in methanol intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(9):1783-6.
 - 35 Guggenheim MA, Couch JR, Weinberg W. Motor dysfunction as a permanent complication of methanol ingestion: presentation of a case with a beneficial response to levodopa treatment. *Arch Neurol* 1971;24(6):550-4.
 - 36 Zakharov S, Pelcova D, Diblík P, Urban P, Kuthan P, Nurieva O *et al*. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol* 2015;53(9):884-92.
 - 37 Kempen GI, Yardley L, Van Haastregt JC, Zijlstra GR, Beyer N, Hauer K *et al*. The Short FES-I: a shortened version of the falls efficacy scale-international to assess fear of falling. *Age Ageing* 2008;37(1):45-50.
 - 38 Payan CA, Viallet F, Landwehrmeyer BG, Bonnet AM, Borg M, Dunif F *et al*. Disease severity and progression in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validation of the NNIPPS-Parkinson Plus Scale. *PLoS ONE* 2011;6(8):e22293.
 - 39 Bezdicek O, Michalec J, Vaneckova M, Klempir J, Liskova I, Seidl Z *et al*. Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective. *Alcohol* 2017;59:27-35.
 - 40 Dubois B, Slachtersky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55(11):1621-6.

- 41 Nikolai T, Štěpánková H, Michalec J, Bezdiček O, Horáková K, Maňková H *et al*. Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2015;78, 111(3):292–9.
- 42 Bezdiček O, Motak L, Axehrod BN, Preiss M, Nikolai T, Vyhnaček M *et al*. Czech version of the Trail Making Test: normative data and clinical utility. Arch Clin Neuropsychol 2012;27(8):906–14.
- 43 Bezdiček O, Lukavský J, Stepankova H, Nikolai T, Axehrod BN, Michalec J *et al*. The Prague Stroop Test normative standards in older Czech adults and discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. J Clin Exp Neuropsychol 2015;37(8):794–807.
- 44 Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc 1991;39(2):142–8.
- 45 Munhoz R, Li J-Y, Kurtinec M, Piboolnuzak P, Constantino A, Fahn S *et al*. Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson's disease. Neurology 2004;62(1):125–7.
- 46 Khasnis A, Gokula R. Romberg's test. J Postgrad Med 2003;49(2):169.
- 47 Bohannon RW, Larkin PA, Cook AC, Gear J, Singer J. Decrease in timed balance test scores with aging. Phys Ther 1984;64(7):1067–70.
- 48 Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. J Gerontol 1990;45(6):M192–M7.
- 49 Spiktooren J, Verxynsse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. Mov Disord 2010;25(15):2563–70.
- 50 Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Arch Intern Med 1998;158(16):1789–95.
- 51 Snijders AH, Van De Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. Lancet Neurol 2007;6(1):63–74.
- 52 Hudson CC, Krebs DE. Frontal plane dynamic stability and coordination in subjects with cerebellar degeneration. Exp Brain Res 2000;132(1):103–13.
- 53 Ebersbach G, Sojer M, Valktonioli F, Wissel J, Müller J, Tolosa E *et al*. Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. Brain 1999;122(7):1349–55.
- 54 Herdman S, (ed). Assessment and Treatment of Balance Disorders in the Vestibular-deficient Patient. Balance, proceedings of the American Physical Therapy Association forum Nashville, TN. American Physical Therapy Association, 1990, 87–94.
- 55 Horak FB. Postural ataxia related to somatosensory loss. Adv Neurol 2001;87:173–82.
- 56 Nutt J, Marsden C, Thompson P. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. Neurology 1993;43(2):268.
- 57 Nutt JG. Higher-level gait disorders: an open frontier. Mov Disord 2013;28(11):1560–5.
- 58 Danoudis M, Ganesvaran G, Iansek R. Disturbances of automatic gait control mechanisms in higher level gait disorder. Gait Posture 2016;48:47–51.
- 59 Meyer JS, Barron DW. Apraxia of gait: a clinico-physiological study. Brain 1960;83(2):261–84.
- 60 Tyrrell P. Apraxia of gait or higher level gait disorders: review and description of two cases of progressive gait disturbance due to frontal lobe degeneration. J R Soc Med 1994;87(8):454.
- 61 Fitzgerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. Mov Disord 1989;4(3):249–60.
- 62 Virzema JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ. Vascular Parkinsonism: deconstructing a syndrome. Mov Disord 2015;30(7):886–94.
- 63 Thompson PD. Gait disorders accompanying diseases of the frontal lobes. Adv Neurol 2001;87:235–41.
- 64 Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57(12):1532–4.
- 65 Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. Gait Posture 2002;16(1):1–14.
- 66 Hausdorff JM, Yogev G, Springer S, Simon ES, Giladi N. Walking is more like catching than tapping: gait in the elderly as a complex cognitive task. Exp Brain Res 2005;164(4):541–8.
- 67 Springer S, Giladi N, Peretz C, Yogev G, Simon ES, Hausdorff JM. Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function. Mov Disord 2006;21(7):950–7.
- 68 Kreisler SH, Blahak C, Bazner H, Inzitari D, Pantoni L, Poggesi A *et al*. Detention of gait and balance over time: the effects of age-related white matter change—the LADIS study. Cerebrovasc Dis 2013;35(6):544–53.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article:

Appendix S1. Gait parameters.